Travail du Service et du Laboratoire de M. le Pr agrégé A. CLERC
à l'Hôpital Lariboisière
et du Laboratoire de M. le Pr Ch. RICHET à la Faculté de Médecine

Dr Pierre-Noël DESCHAMPS
ANCIEN INTERNE LAURÉAT DES HÔPITAUX DE PARIS

La Médication quinique et quinidique DU CŒUR

Étude de l'action physiologique de la quinine et de la quinidine sur l'appareil circulatoire, et de leur emploi thérapeutique au cours des arythmies, particulièrement au cours de l'arythmie complète.

A. MALOINE & FILS, Éditeurs
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27
PARIS 1922

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153512_0029

A LA MEMOIRE
DE MON AMI HUBERT MORLOT

Externe des Hôpitaux de Paris
Médecin Aide-Major au 24e Bataillon de Chasseurs Alpins
Tué à l'ennemi le 4 novembre 1918

A LA MEMOIRE
DE MON COUSIN PHILIPPE REYNIER

Canonnier au 82e Régiment d'Artillerie
Tué à l'ennemi le 10 octobre 1918

A LA MEMOIRE
DE TOUS MES COLLÈGUES D'INTERNAT
MORTS POUR LA FRANCE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur H. VAQUEZ

Professeur de Clinique Thérapeutique à la Faculté
Médecin de l'hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de profonde et respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il ne cesse de me témoigner, et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

M. le Professeur F. WIDAL

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
Médecin de l'hôpital Cochin
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

Hommage de respectueuse admiration et de vive gratitude pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée, depuis que j'ai eu l'honneur d'être son élève.

A MON MAITRE

M. le Professeur Aug. BROCA

Professeur de Clinique Chirurgicale infantile à la Faculté

En souvenir du temps où il guidait mes premiers pas dans la vie médicale, et avec l'expression de mon respectueux attachement.

A MON MAITRE

M. le Professeur agrégé A. CLERC

Médecin de l'hôpital Lariboisière

Qui a inspiré ce travail, reflet fidèle de son enseignement et de ses recherches, avec l'expression de toute ma respectueuse affection, et de ma reconnaissance pour tout ce qu'il m'a appris.

A MON MAITRE

M. le Professeur agrégé A. LEMIERRE

Médecin de l'hôpital Andral

Dont la bienveillance amicale à mon égard, ne s'est jamais démentie, en témoignage de respectueuse affection, et en souvenir de l'année si précieuse pour mon éducation médicale que j'ai passée comme interne auprès de lui.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage.

1912 M. le Professeur VAQUEZ (Saint-Antoine).

Externat.

1912-1913 M. le Professeur VAQUEZ.
M. le Professeur agrégé RIEFFEL (St-Louis).
1913-1914 M. le Professeur WIDAL (Cochin).

Internat Provisoire.

1914 M. le Professeur Aug. BROCA (Enfants malades).

Internat.

1919-1920 M. le Professeur agrégé LAIGNEL-LAVASTINE
M. le Dr P. MERKLEN
M. le Dr P. HARVIER
(Laënnec)
M. le Dr P. HALBRON (Trousseau).
1920-1921 M. le Professeur agrégé A. LEMIERRE (Andral).
1921-1922 M. le Professeur agrégé A. CLERC (Lariboisière).
M. le Professeur agrégé H. GOUGEROT (Saint-Louis).

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur HARTMANN.

M. le Dr BARIE, Médecin honoraire des Hôpitaux

MM. les Professeurs agrégés André LERI, P. ABRAMI

MM. les Docteurs De MASSARY, AUBERTIN, BRULE,

SEZARY, BABONNEIX, MILHIT,

Médecins des Hôpitaux.

M. le Professeur agrégé P. THIERY,

M. le Docteur ROUX-BERGER,

Chirurgiens des Hôpitaux.

A MM. L. MARTIN et A. PETTIT, de l'Institut Pasteur.

A M. le Professeur CH. RICHET

Professeur de Physiologie à la Faculté
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

Avec l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu m'accueillir dans son laboratoire.

A M. le Professeur agrégé TIFFENEAU

Avec tous mes remerciements pour les renseignements qu'il a bien voulu me donner au sujet de ce travail.

INTRODUCTION

Le traitement des arythmies, notamment de l'arythmie complète, par la quinidine, a fait l'objet, dans ces tout derniers temps de nombreux travaux ; la quinidine, nouvelle venue dans la thérapeutique, est à l'ordre du jour. Mais cet alcaloïde a été encore peu étudié en France, et il n'existe encore chez nous à son sujet aucun travail d'ensemble.

D'autre part, il y a longtemps que certains cliniciens traitaient les irrégularités cardiaques par la quinine, et bien auparavant, les effets remarquables de ce corps et des corps similaires sur le rythme cardiaque avaient vivement frappé les physiologistes. Il existe ainsi sur l'action cardio-vasculaire des corps de la série quinique, toute une série de travaux épars, dont les recherches récentes sur la quinidine ne sont qu'une minime partie.

Aussi nous a-t-il paru intéressant, sur le conseil de notre maître M. le professeur agrégé A. Clerc, de relier entre eux tous ces travaux. Il en résulte que la présente étude n'est pas uniquement un recueil de faits ajoutés à d'autres au sujet du traitement des arythmies par la quinidine. Nous nous sommes proposé de reprendre dans son ensemble la question de l'action cardiaque de la quinine, puis de mettre au point celle de l'action cor-

respondante de la quinidine, et de montrer le lien qui unit des recherches déjà fort anciennes aux publications récentes.

Le présent travail comportera donc deux parties bien distinctes : une partie expérimentale et une partie clinique.

Dans la partie expérimentale, nous étudierons successivement la quinine et la quinidine, en apportant à propos de l'une et de l'autre, nos expériences personnelles ; nous comparerons ensuite entre les deux alcaloïdes.

Dans la partie clinique, nous parlerons successivement de la thérapeutique des arythmies par la quinine, puis par la quinidine. A propos de cette dernière, nous apporterons nos observations et nous nous efforcerons de fixer les points principaux de cette thérapeutique nouvelle.

HISTORIQUE

Les alcaloïdes du quinquina sont au nombre de quatre : la quinine et la cinchonine, la quinidine et la cinchonidine. Seules, la quinine et la quinidine ont été étudiées au point de vue particulier de leur action cardiaque et de leur emploi thérapeutique dans les arythmies. Les deux autres alcaloïdes ne l'ont été que tout à fait épisodiquement au cours de recherches d'ensemble. Nous nous bornerons donc, dans cet exposé historique, à l'étude de la quinine et de la quinidine.

§ 1. — *Quinine.* — L'étude de l'action physiologique de la quinine sur l'appareil cardio-vasculaire peut être divisée schématiquement en quatre périodes.

La première est celle des travaux que nous pourrions qualifier d'empiriques. Dès la découverte de la quinine par Pelletier et Caventou, en 1820, l'action remarquable de cet alcaloïde sur le cœur attira l'attention des observateurs. Si Magendie, en 1821, injectant du sulfate de quinine chez un chien par voie endoveineuse et ne constatant aucun effet cardiaque, concluait à la non toxicité du produit, en revanche, dès 1826, Giacomini observa que l'ingestion de sulfate de quinine produisait un ralentissement et un affaiblissement des contractions. Guersant confirma les expériences de cet auteur, tandis que

Duval et Béraudi, en 1829, étudiant l'action de doses faibles de sulfate de quinine notaient au contraire une augmentation de la fréquence du pouls. Le problème ainsi posé fut l'objet de nombreuses discussions. Les querelles d'école s'en mêlèrent, les uns, disciples de l'école rasorienne, voyant en elle un médicament hyposthénisant, les autres au contraire lui attribuant un effet tonique. Pour résoudre la question, certains médecins firent ingérer à leurs malades ou ingérèrent eux-mêmes des doses importantes de quinine et observèrent les effets sur le cœur et sur le pouls : ceux-ci étaient naturellement fort contradictoires suivant les doses ingérées, l'état de santé ou de maladie des sujets, etc... Citons dans cet ordre d'idées les recherches de Silvy (1828) ; de Lambert et de Banquier (1830) ; de Rilliet et Barthez, à propos du traitement de la fièvre typhoïde par la quinine (1841) ; le mémoire de Meslier et celui de Monneret à l'Académie de Médecine (1843) ; les recherches de Jacquot (1844), les thèses de Pereira (1842), de Favier (1848), de Lemaistre (1850), de Goyon (1867), de Georgesco (1870), de Guyochin (1872). La quinine à cette époque est à l'ordre du jour ; on l'essaye en dehors du paludisme dans un grand nombre d'affections, telles que la typhoïde, le rhumatisme articulaire aigu, toutes les maladies infectieuses en général ; aussi les médecins se préoccupent-ils de ses effets toxiques plutôt que de ses effets physiologiques et étudient-ils surtout l'action des hautes doses chez le malade. De tous ces travaux, imprégnés de l'esprit de système, il n'y a pas grand'chose à retenir.

Avec Briquet au contraire, débute une série de travaux expérimentaux qui ouvrent une deuxième période où les méthodes sont beaucoup plus rigoureuses et scientifiques. Dès 1847, celui-ci publia le résultat de ses recherches expérimentales : injectant de la quinine à des chiens par voie intraveineuse, il étudia les effets des doses faibles et fortes sur le cœur. Ce travail fondamental, où se trouvent déjà définies, dans leurs grandes lignes, les notions que nous possédons actuellement, fut suivi de 1865 à 1885 de très nombreuses publications. L'étude de l'action physiologique de la quinine en général et en particulier l'étude de son action cardiaque, a suscité évidemment pendant ces dix années l'intérêt des chercheurs, tant en France qu'en Allemagne et en Italie.

En Allemagne, Schlokow en 1861, Eulenbourg en 1868, par des expériences sur le cœur de grenouille et de lapin, précisèrent les effets de la quinine sur le muscle cardiaque. Lewitzki, en 1869, s'efforça de déterminer la nature intime de ceux-ci. Citons encore la dissertation inaugurale de Block (1870), celle de Jérusalimski (1875), le travail de Schtchepotjew (1879).

En France, Jolyet, en 1868, reprend et contredit sur certains points les expériences de Eulenburg ; Laborde fait de 1877 à 1883 une série importante d'expériences sur le lapin et le chien : il précise le premier l'action différente de la quinine suivant les doses administrées, notion féconde et qui explique les résultats contradictoires obtenus par les premiers expérimentateurs. Ses conclusions, reprises dans leurs thèses inaugurales par

ses élèves Dupuis (1877) et Simon (1883) sont vivement critiquées par Bochefontaine ; les expériences de ce dernier sont résumées dans la thèse de son élève Soulier (1883).

En Belgique, paraît en 1876 à Bruxelles la thèse inaugurale de L. Stiénon, consacrée à l'étude de l'action de la quinine sur la circulation : c'est là un très important travail expérimental où toutes les faces de la question sont envisagées.

En Italie enfin paraissent à la même époque une série de mémoires dûs à Chirone, qui, de 1875 à 1877, expose dans diverses revues italiennes et françaises l'action de la quinine sur les muscles en général et sur le myocarde en particulier. Citons encore en Italie, à côté de l'œuvre de Chirone, les travaux moins importants de Curci (1877) et de Cavazzani (1878).

Il semblait donc que tout eût été dit sur l'action cardiaque de la quinine. Mais à partir de 1890, apparaît en cardiologie expérimentale la méthode d'observation du rythme cardiaque sur le cœur isolé, battant dans un liquide nutritif ; l'étude du sujet qui nous occupe entre alors dans une nouvelle phase où sont faites de nombreuses expériences basées sur cette technique.

En Allemagne, Santesson, en 1893, étudie dans un mémoire important l'action comparative des quatre alcaloïdes de la série quinine sur le cœur isolé de la grenouille ; Hedbom fait des expériences analogues sur le cœur isolé du lapin (1899).

En France, il faut citer, dans le même ordre d'idées, les expériences de Moulinier (1908) sur le cœur isolé du

lapin, et celles de Frédéricq et Terroine sur le cœur isolé de la tortue (1913).

Mais la période toute contemporaine devait voir naître des travaux beaucoup plus précis et d'un intérêt pratique infiniment plus immédiat. La découverte de l'électrocardiographie, unie aux perfectionnements apportés à la méthode graphique, et les progrès que ces techniques nouvelles ont permis de réaliser dans l'étude du mécanisme des arythmies, ont donné à certains chercheurs l'idée de reprendre la question sur des bases toutes différentes, et d'étudier systématiquement l'action de la quinine sur les troubles du rythme cardiaque.

C'est ainsi qu'en France, notre maître, M. le professeur agrégé A. Clerc, en collaboration avec M. le Dr Pezzi, a publié de 1919 à 1921 les résultats de nombreuses expériences faites sur le cœur du chien au laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine de Paris.

En Allemagne, Hoffmann (1915), et Hecht et Rothberger (1919), dans des publications que les expérimentateurs français ne purent connaître en raison des circonstances, firent une étude analogue. Nous verrons d'ailleurs que les travaux des auteurs allemands procèdent d'une méthode toute différente de ceux de MM. Clerc et Pezzi, et ne font nullement double emploi avec ces derniers.

On voit combien nombreuses ont été, au cours du siècle dernier, les recherches sur l'action cardio-vasculaire de la quinine. Cependant celles-ci restaient cantonnées dans le domaine physiologique et l'on n'avait guère songé à employer la quinine en thérapeutique

cardiaque. Cependant Biletti (1852), Hayem (1891), Huchard (1906 et 1909) consacrèrent quelques lignes ou quelques pages à l'emploi de la quinine comme médicament du cœur. Cotard en 1898, étudie dans sa thèse « les indications thérapeutiques des sels de quinine tirées de leurs propriétés vasomotrices ». Mais, en somme, les ressources fournies par la quinine à la thérapeutique des affections du cœur paraissaient très limitées quand Wenckebach, à la suite de l'observation fortuite d'un fait clinique, eut l'idée de soigner par la quinine les différentes formes d'arythmies et particulièrement la fibrillation auriculaire. Cet auteur, ayant observé un malade qui parvenait à supprimer l'arythmie dont il souffrait, en prenant de la quinine, émit l'opinion que celle-ci pouvait peut-être dans certaines conditions être le médicament des arythmies (1914). En 1918 il revint sur ce sujet, sans d'ailleurs apporter d'observations bien probantes. Hecht, de même, en 1917 et en 1920, apporta des observations de fibrillation auriculaire et d'extrasystoles traitées par injections intraveineuses de quinine. Winterberg traita de même la tachycardie paroxystique.

En France, MM. Clerc et Pezzi en 1920 et 1921, et Schrumpf (1921), précisèrent les indications et la posologie de cette thérapeutique nouvelle ainsi que les résultats déjà obtenus. Ceux-ci paraissaient moins démonstratifs que les résultats expérimentaux ; mais cependant l'étude de l'action thérapeutique de la quinine dans les arythmies paraissait digne de devoir susciter de nouvelles recherches, quand Frey vint proposer dans le

même but, le remplacement de la quinine par la quinidine.

§ 2. — *Quinidine.* — Cet alcaloïde, isomère de la quinine, étudié en 1833 par Henry Delondre et Ossian, qui lui donnèrent le nom d'hydrate de quinine, décrit par certains auteurs allemands sous le nom de conchinine, isolé définitivement en 1853 par Pasteur sous le nom de quinidine, fut jusqu'à ces toutes dernières années, inutilisé en thérapeutique. Quant à l'étude expérimentale de son action sur le cœur et la circulation, elle n'avait été faite que d'une manière épisodique par Santesson en 1893, et par Frédéricq et Terroine en 1913, au cours de leur travail d'ensemble sur l'action cardiaque des substances de la série quinique ; ces auteurs n'avaient été nullement frappés par les propriétés particulières de cet alcaloïde. Ici encore, par conséquent, au point de vue thérapeutique, ce furent les observations cliniques qui précédèrent les recherches expérimentales.

W. Frey, en 1918, fit une étude clinique comparative de l'action des différents alcaloïdes quiniques sur la fibrillation auriculaire, et vint affirmer, avec faits à l'appui, que la quinidine avait une action élective remarquable comme médicament régulateur du rythme cardiaque. Dans plusieurs articles, parus de 1918 à 1921, Frey apporta des observations nouvelles et précisa les indications et la posologie du nouveau médicament. Ses affirmations suscitèrent, dans différents pays, toute une série de recherches cliniques de contrôle. En Allemagne, ce furent : l'article de von Bergmann (1919) ; la thèse inau-

gurale de Wisser et l'article de Klewitz (1920) ; les articles de Benjamin et von Kapff, de Bock, de Grœdel, de Haas, de Lœschke et Ohm (1921) ; le mémoire expérimental et clinique de Boden et Neukirch (1921). En Belgique, la question fut étudiée par Wybauw (1921 et 1922) et de Meyer (1921). En Suisse par Jenny (1921). En Angleterre, par Drury et Iliescu, Ellis et Clark-Kennedy (1921). Aux Etats-Unis enfin ont paru à la fin de l'année dernière ainsi qu'au début de l'année actuelle de nombreux travaux sur ce sujet : Eyster et Wahr; R.-C. Lévy ; Hewlett et Sweeney ; W. Hamburger ; Oppenheimer et Mann ; Sappington ; White, Marwin et Barwell ; Wolferth ont apporté dans diverses publications américaines des faits nouveaux, notamment au point de vue des accidents possibles de la médication.

En France, la question de la thérapeutique quinidique paraît actuellement susciter l'intérêt des cardiologues. En 1921, M. le professeur agrégé A. Clerc lui consacre un article du *Paris Médical*, M. Cheinisse trois « Mouvements thérapeutiques » de la *Presse Médicale*. MM. Lian et Robin, le 13 janvier 1922, notre maître M. A. Clerc le 3 mars, apportent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, un certain nombre d'observations à ce sujet.

Si les documents cliniques concernant l'emploi thérapeutiques de la quinidine au cours des arythmies sont déjà nombreux, en revanche, les travaux expérimentaux sur l'action cardio-vasculaire de cet alcaloïde sont beaucoup plus rares. Jusqu'à la fin de l'année dernière, il fallait se borner à citer : en Allemagne, le

travail de Schott, en 1919, celui de Hoffmann en 1920, celui de Boden et Neukirch en 1921 ; aux Etats-Unis les expériences très sommaires de Cohn et Lévy (1921). Mais tout récemment (fin 1921) ont paru sur ce sujet deux mémoires expérimentaux très importants de Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp en République Argentine et de Th. Lewis, Drury, Iliescu et Weed en Angleterre. Lewis vient de faire paraître au début de 1922 une nouvelle série de recherches. D'autre part, 3 auteurs américains, Jackson, Friedlander et Lawrences de Saint-Louis (Etats-Unis) viennent de publier un mémoire fort important dont nous résumerons les conclusions dans la partie expérimentale de ce travail (p. 126).

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Action physiologique de la quinine et de la quinidine sur le cœur, les vaisseaux et le pression artérielle.

I

QUININE

1°

ACTION CARDIAQUE DE LA QUININE

CHAPITRE PREMIER

CONCEPTIONS CLASSIQUES DE L'ACTION CARDIAQUE DE LA QUININE

§ I. — Nature des effets de la quinine sur le cœur.

Au cours des recherches si nombreuses entreprises en vue d'élucider les caractères de l'action cardiaque de la quinine, celle-ci fut successivement considérée comme un tonique, puis comme un dépresseur du cœur. La seconde théorie finit par triompher de la première et par acquérir force de loi.

I. — La quinine considérée comme tonique du cœur

Divers auteurs, observant avec la quinine des effets toni-cardiaques qui peuvent en effet, comme nous le verrons, se produire dans certaines circonstances, conclurent que la quinine produit essentiellement sur le cœur un effet tonique, caractérisé par une augmenta-

tion de l'énergie contractile du myocarde, accompagnée suivant les uns par un ralentissement, suivant les autres par une accélération du rythme. Cette théorie qui, comme nous le verrons, est en opposition avec les faits les plus certains, fut une conséquence de l'abus de l'esprit de système, qui fit considérer la quinine, au début de son histoire, comme le type même du médicament tonique. C'est la conclusion que Duval et Biraudi, de même que Piorry, avaient tirée de leurs recherches cliniques ; Duval et Biraudi (1829), avaient donné à des sujets bien portants, des doses faibles de sulfate de quinine, variant de 0 gr. 60 à 1 gramme, et avaient observé une augmentation constante de la fréquence et de la force du pouls, un médecin allemand, Schultz, fit des observations analogues.

Certaines recherches expérimentales conduisirent aux mêmes conclusions : c'est ainsi que Lauder Brunton attribua à la quinine une action essentiellement excitatrice, et admit que l'alcaloïde était capable de réveiller les contractions d'un cœur de grenouille arrêté en systole. Guido Cavazzani conclut de ses expériences sur les grenouilles que, sous l'influence de la quinine, la fibre cardiaque se contracte énergiquement, le muscle pâlit et le cœur s'arrête en systole. Cette action tonique sur la fibre cardiaque coïnciderait d'après lui, avec une action vasoconstrictive constante et énergique qui serait cause du ralentissement de la circulation.

Schtchepotjew, émit l'opinion que les effets de la quinine sont différents chez la grenouille d'une part, chez le chien et l'homme d'autre part ; chez la grenouille on

observerait toujours un ralentissement, chez le chien et chez l'homme toujours une accélération ; mais dans les deux cas, il y aurait renforcement constant de l'impulsion systolique. La quinine exciterait les centres moteurs cardiaques, et l'on verrait persister, après quinisation, des contractions dans la pointe isolée du cœur de grenouille, alors que celle-ci, chez la grenouille qui n'a pas été quinisée perd toute faculté de se contracter lorsqu'elle est isolée.

Bochefontaine et son élève Soulier, ont été les plus ardents promoteurs de la théorie de l'action cardio-tonique de la quinine, et l'ont soutenue dans toute une série de travaux. Ils appuyaient leur opinion sur des constatations expérimentales et cliniques. Expérimentalement, les auteurs prétendent avoir observé que la quinine à toutes les doses, en ingestion et injections intraveineuses, augmente l'énergie contractile du cœur. Ce serait pour eux l'action essentielle de l'alcaloïde. Chez le chien, à la suite d'ingestion de sulfate de quinine, on observerait une élévation immédiate de pression coïncidant avec une accélération du cœur et des irrégularités, par excitation des terminaisons gastriques du vague, puis secondairement une baisse de pression et un ralentissement du cœur. A la suite d'une injection intraveineuse, on observerait une augmentation immédiate de pression dûe, à l'excitation de l'endocarde par la quinine, puis aussitôt après on verrait apparaître de même une chute de pression coïncidant avec le ralentissement du rythme cardiaque. Mais, fait essentiel, quelles que soient ces variations de la pression artérielle, le

cœur conserverait jusqu'à la mort une énergie contractile augmentée, et la hauteur de la systole, sur les tracés, serait accrue ; l'abaissement de pression observé ne serait nullement dû à une diminution de la force du cœur et aurait une origine purement vasculaire. Chez la grenouille enfin, par injection hypodermique, on provoquerait une accélération durant six minutes, puis un ralentissement consécutif. Mais ici encore, l'énergie contractile serait conservée. Seule l'application directe sur le muscle cardiaque de la grenouille produirait un arrêt immédiat du cœur, puis une reprise et un ralentissement des battements, mais avec diminution de leur force, phénomène qui serait dû à une action toxique locale. Au point de vue clinique de même, Bochefontaine et G. Sée ont affirmé que chez l'homme sain comme chez le malade, l'ingestion de quinine provoque bien un abaissement de pression, mais que celui-ci a une origine purement vasculaire. Chez le typhique en particulier, la quinine aurait une action toni-cardiaque des plus nettes, caractérisée par la disparition du dicrotisme (celui-ci étant d'après G. Sée et Bochefontaine un signe d'hypotension) et par la modification du tracé sphygmographique dont la ligne d'ascension deviendrait beaucoup plus ample et beaucoup plus verticale.

A côté des auteurs que nous venons de citer, et qui considèrent que la quinine est dans tous les cas, un tonique du cœur, se placent ceux pour qui elle est un tonique du cœur aux doses physiologiques, et ne devient un paralysant qu'aux doses toxiques.

C'est là l'idée essentielle de Laborde et de ses élèves

Dupuis et Simon. D'après ces auteurs, l'action tonique de la quinine sur le cœur se manifesterait tout d'abord, et serait la véritable action physiologique, elle consisterait en une augmentation de l'énergie contractile. Quant à l'effet dépressif, paralysant, il n'apparaîtrait qu'à dose toxique ; il coïnciderait toujours avec des phénomènes d'irrégularités et d'ataxie cardiaque, indiquant une intoxication profonde de l'organe, et précéderait de peu la mort du cœur.

Les expériences sur lesquelles s'appuie cette opinion sont fort nombreuses. On en trouvera la description détaillée dans la thèse de Simon. Nous renverrons le lecteur à celle-ci sans y insister davantage.

Des conclusions de Laborde il faut rapprocher celles de Jérusalimski, qui fit des expériences chez le chien. D'après lui, on observerait, même à dose importante, une augmentation de la pression artérielle allant de pair avec l'accélération du cœur. Seul l'emploi de doses massives, ou de doses moyennes répétées, finirait par produire des effets dépresseurs ; mais ceux-ci n'apparaîtraient qu'après une injection hypodermique de 1 gr. à 1 gr. 25 au minimum et seraient accompagnés de signes d'intoxication cardiaque grave.

Nous venons donc d'exposer diverses théories qui, différentes dans les détails, se rapprochent par un trait commun : elles attribuent à la quinine un effet essentiellement tonique sur le cœur, au moins aux doses physiologiques.

En opposition avec celles-ci, nous allons maintenant passer en revue l'ensemble des travaux qui amenèrent

leurs auteurs à conclure que la quinine exerce sur l'appareil circulatoire, même aux doses physiologiques, une action essentiellement dépressive.

II. — La quinine considérée comme dépresseur du cœur

Voici l'essentiel de cette théorie : la quinine est essentiellement un dépresseur du cœur et produit à dose physiologique une diminution de l'énergie contractile du myocarde, avec ralentissement du rythme. Cette action dépressive d'ailleurs peut être précédée d'un effet tonique transitoire, se produisant aux plus faibles doses, mais elle n'en demeure pas moins l'action essentielle, et va, si l'on augmente les doses de l'alcaloïde, jusqu'à la paralysie du cœur avec arrêt en diastole.

Cette théorie s'édifia peu à peu, au fur et à mesure d'expériences successives, et devint à la fin du siècle dernier la théorie classique exprimée dans les ouvrages généraux de thérapeutique : *Traité de thérapeutique* de Manquat, *Leçons de pharmacodynamie* de Pouchet, en France, *Traité de thérapeutique* de Nothnagel et Rossbach, *Traité de thérapeutique*, de Schmiedberg, en Allemagne.

Elle repose sur des résultats d'ingestion chez l'homme et d'injections hypodermiques et intraveineuses chez les divers animaux de laboratoire.

1° *Expériences chez l'homme.*

Celles-ci consistèrent tout d'abord en observations purement fortuites faites chez les malades, puis en expériences systématiques pratiquées chez des sujets sains.

A. — Observations chez les malades.

Les premiers auteurs qui observèrent une action ralentissante de la quinine sur le pouls des fébricitants furent Bully et Banquier, puis Silvy, Lambert, Jacquot, de Saint-Laurent, Hirtz. Au cours de la fièvre typhoïde, Rilliet et Barthez, étudiant l'action du sulfate de quinine, notèrent que le pouls devient inégal, irrégulier et très petit. Pereira et Lemaistre, dans leurs thèses, firent la même constatation. Blache et Kapler (cités *in thèse Boucher*) donnant de la quinine dans la fièvre typhoïde, ont également toujours observé le ralentissement du pouls. Au cours du rhumatisme articulaire aigu enfin, Legroux avec 3 grammes de quinine par jour, Briquet avec 4 grammes virent également un ralentissement du pouls, très net, avec diminution de la force du cœur.

B. — Expériences chez les sujets sains.

En présence de ces résultats, on eut l'idée de rechercher quelle pouvait être l'action de la quinine sur le cœur et le pouls du sujet sain. C'est ici que des divergences de vue commencèrent à se manifester.

Pour les uns (Andral, Hirtz, Colin), la quinine, chez l'homme normal, ne produirait aucune modification du pouls, à quelque dose qu'elle soit donnée. Pour les autres (Giacomini, Favier) au contraire, elle provoquerait une diminution de l'énergie systolique du cœur, avec ralentissement du pouls. Les expériences de Giacomini et celles de Favier ont démontré amplement cette action dépressive très nette de la quinine à haute dose sur le pouls de l'homme normal.

Giacomini expérimenta sur lui-même. Pendant quarante-sept jours, il prit chaque nuit, de 9 heures du soir à 2 heures du matin, des doses de 3-4 grammes de sulfate de quinine, consommant ainsi plus de 150 grammes de l'alcaloïde. Il constata que son pouls diminuait de 4, 6 ou même 12 pulsations par minute. Le même auteur relate l'observation d'un homme qui prit en une fois 12 grammes de sulfate de quinine, croyant prendre du sulfate de magnésie. Son pouls tout en restant régulier était devenu très lent et à peine sensible. Giacomini, s'inspirant des doctrines rasoriennes, conclut que la quinine était le type des médicaments hyposthénisants.

Favier ingéra lui-même en douze jours 18 grammes de sulfate de quinine, en commençant par une dose de 0 gr. 40 et en l'augmentant progressivement. Lorsqu'il fut arrivé à une dose journalière de 0 gr. 80, le nombre des pulsations s'abaissa de 57 à 50. Ce chiffre diminua encore progressivement les jours suivants. Lorsqu'il eut atteint une dose journalièro de 3 gr, 20, le pouls ne battait plus qu'entre 40 et 45. Le douzième jour, le

pouls était petit, misérable et ne dépassait pas 40 pulsations par minute.

Enfin Georgesco, dans sa thèse, écrit que si la quinine chez les sujets sains, en ingestion, augmente à très faible dose la force et la fréquence du pouls, cet effet est rapidement remplacé par une action inverse, dépressive, dès qu'on atteint la dose de 1 à 2 grammes en vingt-quatre heures.

2° *Expériences chez les animaux.*

Nous envisagerons successivement les expériences sur le cœur *in situ* et les expériences sur le cœur isolé.

A. — Expériences sur le cœur in situ.

Briquet expérimentait sur des chiens auxquels il faisait des injections intraveineuses de sulfate de quinine, et il étudiait les effets produits sur le rythme cardiaque en évaluant les variations de la pression carotidienne, au moyen de l'hémodynamomètre de Poiseuille. D'autre part, chez des animaux assommés, il faisait passer une solution de quinine à travers les coronaires et étudiait l'effet direct de l'alcaloïde sur le rythme cardiaque.

Dans une première série d'expériences, au nombre de 9, il introduisit la quinine dans la veine jugulaire du chien par doses fractionnées. La dose partielle introduite à chaque injection était, pour un chien de 19 kilogrammes, 0 gr. 50 de sulfate de quinine dissous dans 90 centimètres cubes d'eau distillée légèrement addi-

tionnée d'acide sulfurique. Dès la première injection, il constata une chute immédiate de la pression, qui tomba de 74 à 65 millimètres de mercure. Les oscillations du manomètre s'abaissèrent de 22 à 5 millimètres.

Dans 3 autres expériences, il injecta des doses massives de quinine : la pression s'abaissa de 1 3 à la moitié. Avec une dose plus forte, il produisit un arrêt du cœur.

D'autres expériences, en changeant la voie d'introduction de l'alcaloïde et en l'injectant dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans l'aorte, donnèrent les mêmes résultats avec une intensité moindre. D'autre part, par injection directe de quinine dans les coronaires, Briquet constata une action dépressive très puissante sur le myocarde.

Il conclut de toutes ces expériences que la quinine ralentit le cœur et diminue sa force de contraction, l'effet produit étant proportionnel à la dose injectée.

Rabuteau, expérimentant sur des grenouilles, constata qu'à dose de 0 gr. 02 à 0 gr. 03, en injection hypodermique, la quinine produit une diminution de la force et de la fréquence des contractions ; à doses plus fortes, elle produit un arrêt de la respiration, puis un arrêt des cœurs lymphatiques, et enfin un arrêt du cœur sanguin.

En Belgique, L. Stienon soutint la théorie de l'action dépressive essentielle de la quinine sur le myocarde et fit à ce sujet des expériences très précises et très complètes dont on trouvera le détail dans sa thèse inaugurale.

Il pratiquait des injections intraveineuses, intra-artérielles ou sous-cutanées chez des chiens curarisés et il observait l'effet cardiaque de celles-ci d'une part en prenant des tracés cardiographiques sur le thorax intact, d'autre part en inscrivant les variations de la pression carotidienne au moyen du manomètre inscripteur à mercure ou kymographe. Il expérimenta également sur des lapins. Le sel dont il se servait était du chlorhydrate de quinine en solution aqueuse.

Il constata les faits suivants : à la dose de 1 centigramme par kilogr., accélération du cœur avec augmentation de l'amplitude des contractions, mais dès qu'on dépassait cette dose, ralentissement progressif du rythme et diminution marquée de l'énergie systolique.

D'autre part, la répétition des doses faibles amenait au bout d'un certain nombre d'injections, l'apparition de l'effet dépressif, de la même manière qu'une seule injection d'une dose forte, et cet effet dépressif persistait dès lors jusqu'à la fin.

En Allemagne, le travail le plus complet du milieu du siècle dernier est celui de Lewitski. Cet auteur injectait par voie sous-cutanée et intra-veineuse du sulfate de quinine, soit à des grenouilles, soit à des lapins, et observait au moyen de tracés cardiographiques les effets de l'injection. Il constata, aussitôt après l'injection, une accélération transitoire avec augmentation de l'amplitude des contractions, mais celle-ci faisait place rapidement à l'effet dépresseur. Chez le lapin, celui-ci apparaissait à la suite d'une injection hypodermique de

0 gr. 02 à 0 gr. 03 de sulfate de quinine dissous dans l'eau acidulée ; avec une dose de 0 gr. 04 à 0 gr. 06 il devenait extrêmement marqué ; si l'on dépassait la dose de 0 gr. 08, le cœur s'arrêtait en diastole.

Les expériences de Schlockow, faites également chez le lapin et la grenouille et suivant une technique analogue, conduisirent cet auteur à des conclusions identiques. C'est ainsi que chez la grenouille, il observa constamment le ralentissement du cœur avec diminution de l'énergie contractile. Chez le lapin, en faisant sous la peau de l'abdomen trois injections successives à quelques minutes d'intervalle, la première de 3 grammes, la deuxième de 2 grammes, la troisième de 1 gramme de sulfate de quinine, il vit apparaître une accélération du rythme. Il injecta alors de nouveau 2 grammes puis de nouveau 4 grammes, puis encore 4 grammes. A la suite de cette dernière dose, l'accélération fit place au ralentissement et à l'affaiblissement des contractions, qui s'accentua progressivement.

Citons encore le travail de Eulenburg, qui à la suite d'injections hypodermiques de sulfate neutre de quinine dans les muscles du dos et les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille, et observation directe des mouvements du cœur après ouverture du thorax, conclut lui aussi à l'action dépressive de la quinine sur le cœur.

En Italie, Chirone étudia plus spécialement l'effet de la quinine sur le muscle cardiaque, en plongeant un cœur détaché de ses connexions dans une solution de quinine, et en observant les modifications qui se produisaient au niveau du muscle.

Il admit que la quinine ralentit le rythme et diminue l'effet mécanique de sa contraction, sans affaiblir par ailleurs son énergie contractile ; les effets dépresseurs observés seraient dus à une cause toute différente.

La quinine en effet, selon la théorie de Chirone, n'altérerait en rien la contractilité du myocarde, qui serait toujours conservée même après contact avec l'alcaloïde, mais elle agirait en excitant une fonction particulière du muscle cardiaque, la faculté d'allongement de ses fibres, que Chirone appelle fonction d'extensibilité ; ainsi, sous l'action de la quinine, les fibres du myocarde s'allongeraient immodérément, d'où allongement de la diastole, ralentissement du rythme et d'autre part tendance à la dilatation du cœur.

B. — Expériences sur le cœur isolé.

Les recherches effectuées sur le cœur isolé battant dans un liquide nutritif, sont venues confirmer d'une façon indiscutable les effets dépresseurs de la quinine, et ont permis d'en faire une étude des plus précises.

Nous trouvons ici les travaux très importants de Santesson, de Hebdom, de Moulinier. de Fredericq et Terroine et de Hoffmann.

Santesson s'est servi comme liquide de perfusion, d'un mélange spécial à base de sang animal, additionné en proportion variable, de chlorhydrate de quinine. Les variations du volume du cœur soumis à l'expérience étaient mesurées au moyen d'un plethysmographe. Cet auteur observa d'une façon constante, à la suite du pas-

sage de la quinine, un ralentissement du rythme et une diminution de l'ampleur des contractions. Voici les variations de cet effet suivant les doses : avec une dilution de chlorhydrate de quinine à 1/1.500, il se produisait un arrêt immédiat du cœur ; à 1/5.000, la fréquence diminuait de 1/3, le volume du pouls au plethysmographe de 1/15 et le cœur s'arrêtait en diastole après cinq à six minutes. Entre 1/5.000 et 1/10.000, le cœur ne s'arrêtait plus, mais la force et la fréquence diminuaient considérablement. Avec une solution à 1/20.000 on constatait, au bout de deux minutes, un début de diminution de la fréquence et du volume du pouls, puis au bout de neuf minutes, la fréquence était diminuée de moitié, le volume du pouls au plethysmographe de 1/3 ; si l'on cessait alors le passage de la solution de quinine, l'organe retrouvait son état normal après six minutes. Enfin à 1/50.000 on n'observait plus aucune action sur la fréquence, mais jusqu'à 1/60.000, la quinine agissait encore sur la force des contractions et produisait une diminution du volume du pouls. Santesson en conclut que la quinine a plus d'action sur l'énergie cardiaque que sur la fréquence, au contraire de la quinidine.

Santesson, d'autre part, a mesuré le temps d'apparition des phénomènes consécutifs au contact de la solution de quinine avec le cœur. Il constata que l'action de celle-ci augmente vite, atteint en quinze ou vingt minutes son maximum et disparaît vite après cessation de l'action de la quinine. C'est essentiellement une action brutale et éphémère, qui selon l'expression de l'auteur allemand « survient à la manière d'un saut ».

Enfin il a constaté que dans certains cas où le cœur battait irrégulièrement avant le passage de la solution de quinine, le contact de celle-ci avec le myocarde fit cesser ces irrégularités. Il donne dans son travail des tracés mécaniques très démonstratifs à ce sujet, mais n'en tire aucune conclusion au point de vue d'une action régulatrice éventuelle de la quinine sur le rythme cardiaque.

Hedbom, expérimentant avec le cœur isolé du lapin et du chien, observa les mêmes faits à partir des doses moyennes. Il fait remarquer, au contraire de Santesson, que cette action est persistante, même après que le liquide nutritif quinisé est remplacé par le liquide nutritif normal. Il observa lui aussi la suppression de certaines irrégularités.

Les expériences plus rigoureuses encore de Moulinier conduisent à des résultats identiques. Cet auteur expérimenta avec les différents sels de quinine. Il se servit de liquide de Locke quinisé : les solutions employées étaient des solutions à concentrations équimoléculaires représentant 1 gramme de sulfate basique ou 0 gr. 74 de quinine alcaloïde °/₀₀. Il constata qu'à cette dose tous les sels expérimentés arrêtent le cœur en diastole. A une dose dix fois plus diluée (0 gr. 74 pour 10.000), il vit se produire un ralentissement du rythme et une diminution de l'énergie systolique. A une dilution deux fois encore plus étendue que la précédente (0 gr. 74 pour 20.000), il observa les mêmes modifications, mais moins accusées. Tous les sels de quinine à acides minéraux ont la même action, alors que la formiate basique, sel à acide orga-

nique, provoque l'arrêt du cœur dès la dose de 0 gr. 74 pour 20.000.

Fredericq et Terroine, opérant sur le cœur isolé de tortue, constatent qu'en faisant passer au niveau du cœur une dilution de chlorhydrate basique dans le liquide de Locke représentant 4 parties de chlorhydrate basique pour 1.000 parties de liquide, on produit, en très peu de temps, l'arrêt du cœur en diastole. Avec des dilutions à 1 et 2 °/₀₀, on produit l'arrêt du cœur après une période beaucoup plus longue, pendant laquelle l'amplitude diminue progressivement. Enfin avec des solutions à 0 gr. 50 °/₀₀, à 0 gr. 20, 0 gr. 10 °/₀₀, on n'obtient pas d'arrêt du cœur mais une diminution constante de l'énergie systolique.

Hoffmann enfin, expérimentant sur le cœur isolé du lapin, a constaté qu'en ajoutant au liquide de Locke une quantité de chlorhydrate de quinine telle qu'il obtient une solution à 0 gr. 05 °/₀₀, il produisait une diminution de la fréquence et de la force des contractions qui apparaissait au bout d'une demi-heure environ et était durable. S'il dépassait la dose indiquée, les contractions devenaient de plus en plus faibles et de plus en plus rares, et finalement le cœur s'arrêtait en diastole. Ces effets de la quinine se faisaient sentir même avec une dilution à 0 gr. 007 °/₀₀. Si l'on revenait au liquide de Locke normal, tous ces phénomènes disparaissaient.

En résumé, toutes les expériences avec le cœur isolé concourent à prouver l'action dépressive essentielle de la quinine sur le myocarde.

§ 2. — Causes des effets de la quinine sur le cœur.

Sur ce point, se sont édifiées, au cours du siècle dernier, des théories nombreuses et contradictoires. Nous pouvons les classer en deux groupes :

1° Les théories suivant lesquelles la quinine n'a aucune action sur le cœur lui-même, mais ne produit des effets cardiaques que comme contre-coup d'une action plus grande sur l'organisme. A cette classe appartiennent la théorie cérébro-médullaire et la théorie vasomotrice de l'action cardiaque de la quinine.

2° Les théories suivant lesquelles il s'agit d'une action directe sur le fonctionnement du cœur.

a) Soit par l'intermédiaire du vague ;

b) Soit directement sur le myocarde ;

c) Soit à la fois sur le vague et sur le myocarde.

I. — Théories suivant lesquelles l'action de la quinine sur le cœur n'est que la conséquence d'une action plus générale sur l'organisme

1° *Théorie de l'action sédative sur le système nerveux central.*

Au début de l'histoire de la quinine, on attribua à cet alcaloïde une action sédative générale sur l'organisme, résultant d'une diminution de l'excitabilité des centres nerveux ; on lui rapporta tous les effets de l'alcaloïde,

y compris l'action de celui-ci sur la fièvre et son effet dépresseur sur le myocarde.

Certains observateurs invoquèrent l'action de l'alcaloïde sur des centres encéphaliques plus ou moins hypothétiques. C'est ainsi que L. Colin, s'appuyant sur les travaux de Tschechichin, qui avait décrit des centres encéphaliques modérateurs de l'innervation vaso-motrice, attribua l'action sédative de la quinine sur le cœur, de même du reste que son action antithermique, à une excitation de ces derniers.

D'autres virent dans l'action cardiaque de la quinine un phénomène, non plus cérébral, mais médullaire, et une conséquence de la diminution de l'excitabilité réflexe de la moelle.

Sans doute la diminution de l'excitabilité réflexe de la moelle sous l'influence de la quinine est un phénomène très réel, dont Eulenburg et Simon en 1864, Chapéron en 1869, Von Schroff Junior en 1875, Curci en 1877, firent une étude systématique. Mais la théorie qui tendait à mettre les effets cardiaques de celle-ci sous la dépendance de ce phénomène d'ordre général, fut définitivement condamnée par les recherches précises de Meihuizen. Celui-ci montra en 1873 que, chez la grenouille, on voit, sous l'influence de la quinine, se produire un ralentissement, puis l'arrêt du cœur, avant que l'excitabilité réflexe de la moelle ait présenté aucune modification. Cette excitabilité ne commence à diminuer qu'après l'arrêt du cœur ; et bien loin que les troubles de la circulation en dépendent, c'est elle-même qui est la conséquence de ceux-ci. Les expériences de Meihui-

zen montrent donc que la diminution de l'excitabilité réflexe de la moelle n'est pour rien dans les effets de la quinine sur le cœur.

2° *Théorie de l'action vaso-motrice.*

De même que l'on avait d'abord considéré l'action de la quinine comme essentiellement cérébrale et médullaire, un certain nombre d'auteurs, vers le milieu du XIXe siècle, vinrent affirmer qu'elle était essentiellement vaso-motrice.

A cette époque, on ignorait encore les effets accélérateurs directs du sympathique sur le rythme cardiaque. D'autre part on ne connaissait de son action vasculaire qu'une action vaso-constrictive par excitation et une action vaso-dilatatrice par paralysie. Aussi les effets vaso-moteurs de la quinine furent-ils conçus différemment, les uns croyant qu'elle produisait une vaso-dilatation en paralysant du sympathique, les autres une vaso-constriction en excitant ce dernier. Mais quoi qu'il en fût de ces divergences d'opinion, sur lesquelles nous reviendrons quand nous étudierons l'action vasculaire de la quinine, le fait essentiel est le suivant : on accorda à cette action vaso-motrice de la quinine une importance très exagérée, et beaucoup de médecins et de physiologistes s'efforcèrent d'y trouver l'explication de tous les effets de l'alcaloïde. Ses effets cardiaques n'échappèrent point à cette systématisation, et certains auteurs affirmèrent que le ralentissement du rythme et la diminution de l'énergie contractile causés par la qui-

nine, étaient dus à son action vaso-constrictive, entraînant un ralentissement de la circulation et même un arrêt du cœur, sans que l'alcaloïde eût à aucun moment d'action directe sur cet organe. C'est la théorie défendue par Guido Cavazzani et soutenue par Goyon dans sa thèse.

Nous verrons plus loin que l'action vaso-motrice de la quinine sur laquelle avaient tant insisté les auteurs du XIXe siècle, est en réalité très secondaire et nullement en rapport avec l'action directe de l'alcaloïde sur le cœur. Aussi la théorie précédemment exposée ne repose, comme la théorie cérébro-médullaire, sur aucune base sérieuse.

Au contraire les physiologistes qui firent des expériences rigoureuses arrivèrent très vite à la conclusion que la quinine exerce une influence directe des plus frappantes sur le fonctionnement du cœur. Dès 1847, Briquet fut en mesure de l'affirmer.

II. — Théories suivant lesquelles la quinine exerce une action directe sur le fonctionnement du cœur

Si l'accord ne tarda pas à se faire sur ce point, il y eut toutefois de nombreuses divergences d'opinion au sujet du mode d'action de la quinine, et plusieurs théories furent successivement soutenues.

1° *Théorie de l'excitation du vague.*

Après que les frères Weber, en 1844, eurent découvert les effets produits sur le cœur par l'excitation du vague, on put penser un moment que l'action ralentissante de la quinine sur le rythme de cet organe était due précisément à l'excitation de ce nerf par l'alcaloïde. Panteleiew soutint cette théorie : d'après lui, la quinine augmenterait l'excitabilité du vague et il y aurait un véritable antagonisme entre cet alcaloïde et l'atropine.

Mais bientôt des expériences très nombreuses et des plus démonstratives, vinrent prouver que l'excitation du tronc du vague n'est pour rien dans les effets dépresseurs de la quinine. En effet, le ralentissement du rythme cardiaque produit chez l'animal par une injection de quinine, persiste après section bilatérale des vagues, de même qu'après la section des sympathiques et même de la moelle cervicale (Lewitski, Schlockow, Eulenburg).

D'autre part, l'effet dépresseur de l'alcaloïde sur le cœur n'est pas davantage la conséquence d'une excitation des terminaisons intracardiaques du nerf: Santesson a montré en effet, au cours de ses expériences sur le cœur isolé de la grenouille, que, si l'on fait passer successivement au niveau de ce dernier une solution d'atropine à 1 p. 60.000, puis la solution de quinine, on observe les mêmes effets qu'avec la quinine seule.

Il fut donc bien établi par ces différentes expériences que l'action dépressive de la quinine sur le cœur est

indépendante du vague, du sympathique et du système nerveux central.

2° *Théorie de l'action exclusive sur le myocarde.*

Aussi s'édifia-t-il une théorie qui récolta rapidement les suffrages d'un grand nombre de physiologistes français et étrangers, et suivant laquelle les effets cardiaques de la quinine étaient dus, à l'exclusion de tout autre cause, à une action directe sur le myocarde. Cette opinion fut partagée à la fois par ceux qui envisageaient la quinine comme un tonique du cœur et par ceux qui en faisaient un dépresseur de celui-ci.

A. — *Les auteurs qui considéraient la quinine comme un tonique du cœur* (Bochefontaine, Schtchepotjew, Laborde) estimèrent qu'il s'agissait soit d'un effet direct de l'alcaloïde sur la fibre musculaire cardiaque dont il augmenterait l'énergie contractile (Bochefontaine) ou sur les ganglions moteurs intra-cardiaques dont il augmenterait l'excitabilité (Schtchepotjew), soit d'une diminution de l'excitabilité des éléments nerveux inhibiteurs intracardiaques jointe à une excitation des éléments nerveux moteurs (Jérusalimski).

B. — *Les auteurs qui considéraient la quinine comme un dépresseur du cœur* admirent qu'elle exercerait une action déprimante sur les fonctions du myocarde à l'exclusion de toute action sur le système nerveux extrinsèque (Briquet, Lewitski, Chirone, Santesson, Hedbom, Moulinier, Fredericq et Terroine, Hoffmann).

C. — *Sur quelle partie du myocarde agit la quinine?*

— Sur le système nerveux intracardiaque autonome (ganglions intracardiaques) ou sur la fibre musculaire cardiaque ?

a) *Pour les uns, elle agirait uniquement sur la fibre musculaire* (Briquet, Chirone, Jolyet, Santesson).

D'après Chirone, notamment la quinine n'aurait aucune action sur l'élément nerveux intracardiaque ; en effet, dit cet auteur, en excitant, sur le cœur mis à nu et quinisé, les endroits de la topographie cardiaque où sont les ganglions, on obtiendrait encore des mouvements réflexes même après arrêt du cœur : donc les ganglions intracardiaques ne seraient pas paralysés par la quinine. Jolyet d'autre part, ayant constaté, chez la grenouille, une perte de l'excitabilité du myocarde mis en contact avec les solutions quiniques, conclut également à une action purement musculaire de l'alcaloïde. C'est également l'avis de Santesson : en effet, d'après cet auteur si, après avoir fait sur le cœur isolé une ligature au niveau de la région atrioventriculaire, on entretient les contractions rythmiques du ventricule par le courant électrique, ces dernières auraient une origine exclusivement musculaire ; or les alcaloïdes quiniques influent sur la fréquence et le volume des battements ventriculaires ainsi obtenus de la même façon que sur le cœur tout entier. Santesson admet que la quinine agit essentiellement en allongeant la période d'inexcitabilité du muscle cardiaque. Quant à une action de l'alcaloïde sur les ganglions extracardiaques, il faudrait une très forte dose pour la produire.

b) *Pour les autres, la quinine agirait à la fois sur les*

ganglions et sur la fibre musculaire cardiaque (Eulenburg, Lewitzki).

Eulenburg tire la preuve de cette action simultanée de la quinine sur les ganglions intracardiaques et sur la fibre musculaire du fait suivant : d'une part, la quinine a, sur la fibre musculaire, une action locale, que certaines expériences prouvent d'une manière indiscutable ; mais d'autre part, si l'on plonge la pointe, isolée de toute connexion, dans une solution de quinine, celle-ci a beaucoup moins d'action sur elle que sur l'organe entier ; or, d'après Eulenburg, la pointe est dépourvue de tout élément nerveux ; il faut donc bien que l'action de la quinine sur le cœur *in situ* s'exerce à la fois sur la fibre musculaire et sur les ganglions intracardiaques.

Nous venons d'exposer la théorie de l'action exclusivement myocardique de la quinine, théorie qui a été celle d'un grand nombre de physiologistes jusqu'à l'époque contemporaine. Si elle est foncièrement juste dans son ensemble, et si elle explique fort bien les effets dépresseurs de l'alcaloïde, elle n'est pas capable de rendre compte des faits indiscutables, où celui-ci, au début de son action, produit une accélération du rythme et une augmentation de l'amplitude des contractions. Il a fallu en chercher l'explication ailleurs : on l'a trouvée dans un effet paralysant exercé par la quinine sur le vague, indépendamment de son effet sur le myocarde. Ainsi est née la théorie de l'action mixte de la quinine, théorie que les recherches récentes, comme nous le verrons, n'ont fait que confirmer.

3° *Théorie de l'action mixte sur le vague et sur le myocarde.*

Cette théorie a été soutenue, avant la période contemporaine, par Schlockow et par Block, en Allemagne, et par le physiologiste belge, L. Stiénon. En voici l'essentiel :

La quinine a deux actions bien distinctes.

A. — **Action paralysante sur le vague.**

Au début de son action et aux faibles doses, elle diminue ou supprime l'excitabilité du vague. L'action du sympathique sur le rythme cardiaque devient alors prédominante, d'où l'apparition d'un effet tonique passager, avec accélération du rythme et augmentation de l'amplitude des contractions. Ce fait a été nettement établi par les expériences de L. Stiénon. Si on fait une section préalable du vague, on n'observe plus l'accélération avec les faibles doses qu'on observe chez le chien à vagues intacts ; ce fait ne peut s'expliquer que de la façon suivante : les fonctions du vague étant supprimées dès avant l'injection de quinine, celle-ci ne peut provoquer une prédominance du sympathique par suppression fonctionnelle des inhibiteurs et modifier ainsi le rythme. On pouvait toutefois objecter que la section du tronc du vague laisse intactes ses extrémités intracar-

diaques. Stiénon a donc fait précéder l'injection de quinine d'une injection d'atropine qui supprime fonctionnellement tout le système du vague, y compris les terminaisons intracardiaques, et il a vu, ici encore, la suppression de l'accélération observée auparavant avec de faibles doses de l'alcaloïde. Puisque dans une telle expérience on supprime le vague et qu'on laisse subsister le sympathique, on a ainsi la preuve que cette accélération observée aux faibles doses est bien due à une paralysie du système inhibiteur et non à une excitation du système accélérateur.

Par ailleurs, l'action paralysante de la quinine sur le vague a été nettement établie par les expériences de Schlockow, qui a montré que le vague d'un lapin quinisé devenait inexcitable au courant faradique.

B. — **Action paralysante sur le myocarde.**

Celle-ci apparaît au bout d'un temps variable, d'autant plus rapidement que l'on augmente la dose de quinine. C'est une action exclusivement myocardique, qui devient, dès son apparition, plus puissante que l'action de l'alcaloïde sur le vague, et tient sous sa dépendance, à l'exclusion de tout autre les effets dépresseurs de celui-ci sur le fonctionnement du cœur.

Cette théorie est définitivement établie à l'heure actuelle et les recherches récentes n'ont fait que la confirmer en la précisant et en la développant.

C'est maintenant la conception actuelle de l'action

cardiaque de la quinine, telle qu'elle a été établie par les travaux récents de Clerc et Pezzi, et de Hecht et Rothberger, que nous allons exposer dans les pages qui vont suivre, en nous inspirant de l'enseignement de notre maître, M. le professeur agrégé A. Clerc.

CHAPITRE II

CONCEPTION ACTUELLE DE L'ACTION CARDIAQUE DE LA QUININE

§ 1. — **Faits expérimentaux.**

I. — Expériences de MM. Clerc et Pezzi

MM. Clerc et Pezzi ont été amenés d'une façon toute fortuite à rechercher systématiquement l'action neutralisante de la quinine sur la fibrillation auriculaire, orientant ainsi la question de l'action cardiaque de la quinine dans des voies toutes nouvelles. Observant par hasard un chien qui, à l'ouverture du thorax, présentait de la fibrillation auriculaire, et ne pouvant l'utiliser pour l'expérience qu'ils désiraient faire à ce moment, ils injectèrent dans la saphène de l'animal une solution de chlorhydrate de quinine pour vérifier la toxicité de celui-ci. Ils eurent alors la surprise de voir cesser la fibrillation auriculaire qui durait depuis une demi-heure et le rythme cardiaque devenir régulier. Partant de ce fait expérimental, ils étudièrent, chez le chien, les effets des injections intraveineuses sur le cœur, et spécialement sur les arythmies de divers ordres.

MM. Clerc et Pezzi se servirent à cet effet de tracés

mécaniques et électrocardiographiques. Les tracés mécaniques furent pris suivant la technique de la suspension du cœur de Engelmann, qui consiste, comme on le sait, à mettre à nu cet organe et à réunir l'auricule droit et le ventricule droit, par des fils noués dans l'épaisseur de leur paroi, aux tambours manipulateurs d'un polygraphe de Marey : on peut ainsi prendre séparément un tracé auriculaire et un tracé ventriculaire.

Les tracés électrocardiographiques furent pris en dérivation II (membre antérieur droit et postérieur gauche) et sur le même film étaient enregistrées photographiquement les oscillations des styles de deux tambours inscripteurs de Marey, traduisant les mouvements des oreillettes et des ventricules.

Les auteurs employèrent une solution de chlorhydrate basique de quinine à 1 p. 10 dans l'eau distillée, additionnée de quelques gouttes d'acide sulfurique pour faciliter la dissolution. La dose moyenne injectée dans la saphène du chien fut de 2 à 3 centigr. par kilogr.

Voici quel fut le plan de leurs recherches :

D'une part, ils étudièrent, en se servant surtout de tracés électriques, l'action de la quinine sur les différentes fonctions du myocarde, et purent arriver, dans l'analyse de cette action, à des précisions inconnues avant eux. Ils utilisèrent aussi, pour le même objet, la méthode des extrasystoles provoquées, consistant à provoquer électriquement des extracontractions dans la paroi du ventricule et à étudier le temps de propagation de celles-ci.

D'autre part, ils eurent l'idée que la quinine en injec-

tion intraveineuse pouvait empêcher l'apparition d'une arythmie provoquée par une influence extérieure donnée. A cet effet ils usèrent de deux méthodes : en premier lieu ils étudièrent l'action de l'alcaloïde sur les extrasystoles provoquées par excitation faradique, ainsi que sur la fibrillation auriculaire consécutive à l'excitation faradique de l'oreillette.

En second lieu, ils recherchèrent les effets de l'injection de quinine sur les troubles du rythme cardiaque produits chez le chien par l'injection intraveineuse de certaines substances toxiques : soit le chlorure de baryum qui, comme l'avait montré l'un d'eux avec Busquet, est capable de faire fibriller le cœur comme tous les autres muscles de l'économie ; soit la nicotine, la pelletierine et le chlorure de strontium, qui, comme ils l'avaient montré dans des recherches antérieures, sont capables de faire naître, dans certaines conditions, des crises de tachyarythmie transitoire, dont nous préciserons plus loin les caractères objectifs et le mécanisme physiologique. MM. Clerc et Pezzi ont également étudié de façon systématique l'action de la quinine sur l'excitation faradique du vague, ainsi que les modifications apportées par l'alcaloïde à la courbe des oscillations de pression adrénaliniques, oscillations qui, comme on le verra, traduisent une excitation du centre bulbaire de l'appareil inhibiteur.

II. — Expériences de Hecht et Rothberger

Hecht et Rothberger ont fait également leurs expériences chez le chien. Ils firent des injections intravei-

neuses d'une solution aqueuse de sulfate de quinine à 1/5, c'est-à-dire contenant 0 gr. 20 de quinine par centimètre cube d'eau.

Ils ne dépassaient pas, dans chaque injection, la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 04 par kilogr., mais pratiquaient des injections successives, de façon à arriver à des doses journalières de 0 gr. 20 ou 0 gr. 30 par kilogr : ces doses, d'après leurs calculs correspondraient à une dose de 1 gr. par jour pour un homme de poids moyen. En aucun cas, quel que fût le poids du chien, ils ne dépassaient la dose journalière de 1 gr. 20 de quinine. Ils en observaient les effets au moyen de tracés électrocardiographiques.

Ces auteurs étudièrent principalement les modifications des tracés électrocardiographiques sous l'influence de la quinine, et les effets de celle-ci sur la fibrillation auriculaire provoquée par excitation faradique de l'oreillette.

III. — Expériences personnelles

Nous avons fait pour notre part avec la quinine quelques expériences. Nous nous sommes proposé de préciser un point particulier : l'influence de l'alcaloïde sur l'excitabilité faradique de l'appareil accélérateur.

Nous avons utilisé dans ce but la méthode d'excitation du ganglion stellaire du sympathique par voie antérieure, qui nous a été aimablement enseignée par M. le Dr Quinquaud, préparateur du laboratoire de M. le professeur Gley au Collège de France.

D'autre part, nous avons voulu comparer l'action cardiaque de la quinine avec celle de la quinidine. Ceci nous a amené à rechercher la dose minima de quinine nécessaire pour neutraliser l'action de la nicotine sur le cœur du chien, cette action neutralisante sur l'arythmie nicotinique nous servant, en quelque sorte, de réactif pour préciser le seuil d'efficacité physiologique de l'un et l'autre des deux alcaloïdes.

Voici donc la description détaillée de ces expériences dont nous utiliserons les données dans la 3e partie de cette étude expérimentale (voir p. 237) où nous comparerons l'action cardiovasculaire de la quinine et celle de la quinidine.

Expérience XXVII. — 3 avril 1922. — Chien 7 kilogr., chloralosé. Ouverture du thorax et prise de tracés auriculaires et ventriculaires. Découverte du ganglion stellaire gauche suivant la méthode indiquée plus haut. Découverte du vague droit.

16 h. 3. — Tracé initial.

16 h. 9. — Recherche du seuil de l'excitation du sympathique : 10 au chariot de Gaiffe.

16 h. 12. — Recherche du seuil de l'excitation du vague : 7 au chariot de Gaiffe.

16 h. 26. — Injection de nicotine : 7/10 de milligr. c'est-à-dire 7 centimètres cubes de la solution à 1 p. 10.000.

16 h. 27. — Arrêt du cœur, puis fibrillation auriculaire.

16 h. 29. — Accélération.

16 h. 33. — Rétablissement du rythme normal.

16 h. 40. — Étude de l'excitabilité du sympathique après la nicotine : le seuil de l'excitation reste à 10. Les effets produits

sont un peu moins accentués qu'avant l'injection de nicotine.

16 h. 54. – Injection intraveineuse de 0 gr. 07 de chlorhydrate basique de quinine en solution à 1 p. 110 dans l'eau additionnée de quelques gouttes d'acide sulfurique : un peu plus de 7 centimètres cubes de cette solution soit *un centigr. de chlorhydrate de quinine par kilogr.* Léger effet tonique.

17 h. — Étude de l'excitabilité du sympathique. Reste la même qu'avant l'injection.

17 h. 3. — Étude de l'excitabilité du vague : à 7 au chariot de Gaiffe, reste la même qu'avant l'injection.

17 h. 16. — Injection intraveineuse de 0 gr. 07 de quinine, soit 7 centimètres cubes de la solution au 1/110 (*1 centigr. par kilogr.*). *Dose totale de quinine injectée : 2 centigr. par kilogr.* Effet tonique léger, avec accélération et augmentation de l'amplitude des contractions.

17 h. 17. — Injection intraveineuse de 7/10 de mgr. de nicotine. Pas de fibrillation auriculaire, ni d'accélération, mais persistance de l'augmentation de l'amplitude des contractions.

17 h. 31. — Nouvelle injection de 7/10 de mgr. de nicotine. Pas de fibrillation auriculaire. La deuxième phase de l'arythmie nicotinique est représentée seulement par une augmentation d'amplitude des contractions, sans accélération.

17 h. 50. — Injection de 0 gr. 07 de quinine (dose totale, 3 centigr. par kilogr.).

17 h. 58. — Recherche de l'excitabilité du sympathique à 10 : léger effet sur l'amplitude des contractions, mais pas d'accélération. Même en repoussant la bobine mobile jusqu'à 0 on n'obtient pas l'accélération. Donc diminution considérable de l'excitabilité du sympathique avec dissociation de son action.

18 h. 14. — Recherche de l'excitabilité du vague à 7, ralentis-

sement, mais pas d'arrêt ; à 5, arrêt de l'oreillette. Ralentissement au ventricule, sans arrêt. Même à 0 on ne peut obtenir l'arrêt de l'oreillette. Donc l'excitabilité du vague est nettement diminuée.

18 h. 16. — Nicotine : 7/10 de mgr. On observe un léger ralentissement mais sans fibrillation, et des phénomènes convulsifs. On n'observe aucune phase d'accélération, mais on voit persister l'augmentation de l'amplitude des contractions.

18 h. 22. — Rythme normal.

18 h. 24. — Injection intraveineuse de 7 centimètres cubes de chloroforme. Pas d'effet.

18 h. 26. — Nouvelle injection de 7 centimètres cubes de chloroforme. Ralentissement. A 18 h. 32, le cœur bat encore faiblement, et l'on doit arrêter la respiration artificielle pour mettre fin à l'expérience.

Expérience XXVIII. — 5-4-22. — Chien 7 kilogr., chloralosé. Même technique que ci-dessus.

15 h. 58. — Excitation du sympathique à 10. Positive.

16 h. 4. — Excitation du vague à 8. Pas d'arrêt du cœur.

16 h. 6. — Excitation du vague à 7. Arrêt du cœur.

16 h. 17. — Injection de 0 gr. 07 de chlorhydrate de quinine (7 c. c. 5 de solution à 1/110) *soit 1 centigr. par kilogr.* Effet tonique très actif.

16 h. 21. — Excitation du sympathique à 10. Effet positif (fig. 1).

16 h. 25. — Excitation du vague à 7. Effet positif (fig. 2).

16 h. 30. — *Injection de 7/10 de milligr. de nicotine (7/10 de c. c. de solution à 1 °/₀₀). Effet positif complet de la nicotine.* Phénomène terminé à 16 h. 36 (fig. 3).

Expérience XXVIII. — Chien de 7 kilogrammes, chloralosé.

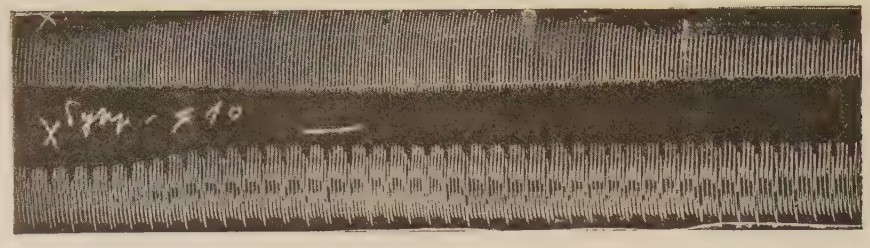


Fig. 1. — Excitation du sympathique après une injection intraveineuse de 1 centigramme par kilogramme de chlorhydrate de quinine.

Fig. 2. — Excitation faradique du vague après injection intraveineuse de 1 centigramme par kilogramme de chlorhydrate de quinine.

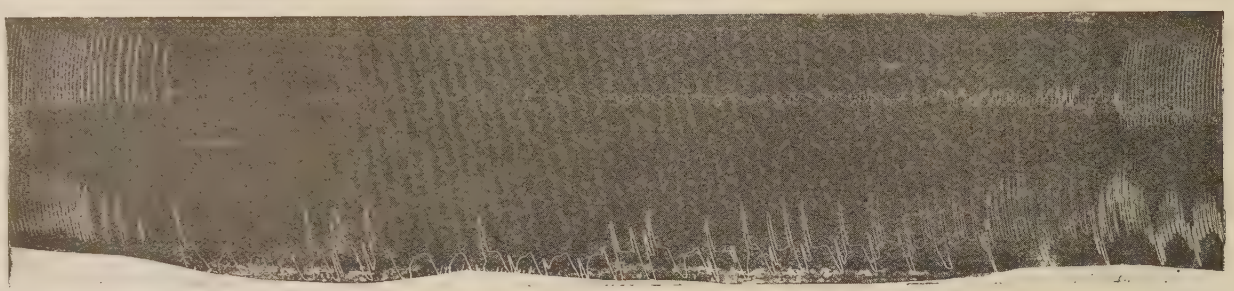


Fig. 3. — Injection intraveineuse de 1/10 de milligramme de nicotine par kilogramme faisant suite à l'injection intraveineuse de 1 centigramme par kilogramme de quinine. On voit nettement ici l'effet positif complet de la nicotine avec ses deux phases successives.

16 h. 55. — Chlorhydrate de quinine 0 gr. 07 (7 c. c. 5 de solution à 1/110 acidulée) *1 centigr. par kilogr. Dose totale de quinine injectée : 2 centigr. par kilogr.* Très léger ralentissement.

16 h. 58. — Excitation du sympathique à 10. Inexcitable.

17 h. 2. — Excitation du sympathique à 8. Inexcitable. Seuil de l'excitabilité à 4.

17 h. 4. — Excitation du vague à 7. Effet positif comme au début de l'expérience.

17 h. 8. — *Injection de 7/10 de milligr. de nicotine (7/10 de c. c. de solution au millième). Effet positif complet.*

17 h. 15. — Sympathique complètement inexcitable.

17 h. 17. — Excitation du vague à 7. Effet positif complet.

17 h. 35. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 21 de quinine (3 centigr. par kilogr.). Dose totale de quinine injectée : 5 centigr. par kilogr.*

17 h. 47. — Excitation du vague à 7. Ralentissement, mais pas d'arrêt. Celui-ci ne peut être obtenu, même à 0.

18 h. 39. — Excitation du sympathique : complètement inexcitable.

18 h. 40. — Injection intraveineuse de 7/10 de milligr. de nicotine. Suppression de la fibrillation auriculaire, mais ralentissement. Suppression de l'accélération, avec persistance de l'accroissement d'amplitude des contractions.

Expérience XXX. — 7 avril 1922. — Chien 8 kilogr., chloralosé. Découverte du vague et du ganglion étoilé gauche. Suspension du cœur et prise de tracés auriculaires et ventriculaires.

17 h. 45. — Tracé initial.

17 h. 53. — Recherche du seuil de l'excitation du sympathique : 9.

Expérience XXX. — Chien de 8 kilogrammes, chloralosé.

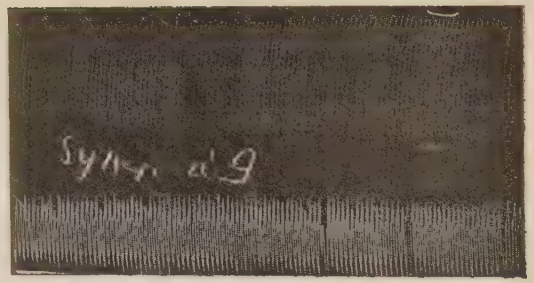


Fig. 4. — Excitation faradique du sympathique après une injection de *2 centigrammes par kilogramme* de chlorhydrate de quinine.

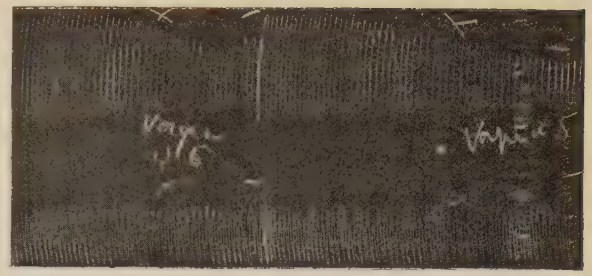


Fig. 5. — Excitation faradique du vague après une injection de *2 centigrammes par kilogramme* de chlorhydrate de quinine.

Fig. 6. — Injection intraveineuse de 1/10 de milligramme par kilogramme de nicotine, consécutif à une injection intraveineuse de 2 centigrammes par kilogramme de chlorhydrate de quinine. On voit qu'ici la première phase de l'arythmie nicotinique (fibrillation auriculaire) est supprimée, alors que la deuxième phase (tachycardie) persiste.

18 h. 01. — Recherche du seuil de l'excitation du vague : 6.

18 h. 04. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 16 de chlorhydrate de quinine* (18 c. c. de la solution à 1/110, *soit 2 centigr. par kilogr. d'emblée*).

18 h. 16. — Etude de l'excitabilité du sympathique : à 9 ; mêmes effets qu'avant l'injection de quinine. (Fig. 4).

18 h. 23. — Etude de l'excitabilité du vague : très diminuée, à 6 et à 5 ; on n'obtient qu'un léger ralentissement avec diminution de l'amplitude des contractions. Il est impossible d'obtenir l'arrêt du cœur, même en mettant la bobine à 0. (Fig. 5).

18 h. 31. — *Injection intraveineuse de 8/10 de milligr. de nicotine :* léger effet débutant à 18 h. 33. *Ralentissement, mais sans arrêt du cœur ni fibrillation auriculaire.* (Fig. 6).

18 h. 35. — *On voit apparaître la phase d'accélération qui est très nette.*

18 h. 40. — Retour du rythme normal.

18 h. 43. — *Injection intraveineuse de 8 c. c. de chloroforme* (1 c. c. par kilogr.) aucun effet sur le cœur du chien.

18 h. 48. — *Injection de 12 c. c. de chloroforme* (soit 1 c. c. 1/2 par kilogr.).

18 h. 51. — Ralentissement et diminution des contractions mais pas d'arrêt du cœur. Il faut supprimer la respiration artificielle pour arrêter l'expérience.

Expérience XXXI. — 7 mai 1922. — Chien 7 kilogr. 300, chloralosé. Tracé auriculaire et ventriculaires sur le cœur à nu.

15 h. 55. — Tracé initial.

16 h. — Seuil de l'excitabilité du sympathique ; 7 au chariot de Gaiffe.

16 h. 5. — Seuil de l'excitabilité du vague : 9 au chariot de Gaiffe.

16 h. 10. — Injection intra-veineuse de *0 gr. 21 de chlorhydrate basique de quinine* (21 c. c. de la solution à 1 p. 100, soit *3 centigr. par kilogr.*)

16 h. 12. — Excitabilité du sympathique : à 7, même effet qu'avant la quinine.

16 h. 15. — Excitabilité du vague : à 9, pas d'arrêt du cœur. Celui-ci ne peut être obtenu même à 0.

16 h. 23. — *Quinine : 0 gr. 21* (dose totale : *6 centigr. par kilogr.*).

16 h. 28. — Excitabilité du sympathique : à 7, persiste intacte. Excitabilité du vague : impossible d'obtenir l'arrêt du cœur, même à 0.

16 h. 30. — Nouvelle injection de *quinine : 0 gr. 14* (dose totale : *8 centigr. par kilogr.*). Ralentissement et affaiblissement des contractions. Le sympathique reste excitable à 7, tandis que le vague est totalement inexcitable.

Telles sont les 4 expériences que nous avons été amené à réaliser avec la quinine. On trouvera l'interprétation des faits qu'il nous a été donné de recueillir au cours de celles-ci, d'une part dans le paragraphe consacré à l'analyse de l'action de la quinine sur le vague et le sympathique (p. 87 et suivantes), et d'autre part dans la partie de ce travail où nous comparerons les effets cardiaques des deux alcaloïdes (p. 237).

§ 2. — Analyse de l'action de la quinine sur la contraction cardiaque.

Cette étude, après un bref aperçu physiologique sur les fonctions du myocarde, comprendra deux parties :

1° Action de la quinine sur les fonctions du myocarde ;

2° Action de la quinine sur les modificateurs nerveux extrinsèques du muscle cardiaque : système du vague et système du sympathique.

I. — Action de la quinine sur les fonctions du myocarde

1° Aperçu physiologique sur les fonctions du myocarde.

Il est impossible d'analyser l'action de la quinine sur les fonctions du myocarde sans dire un mot de la manière dont on les conçoit actuellement.

On sait que la découverte par Remak en 1844, de ganglions nerveux dans le cœur de veau, suivie en 1848 de celle du ganglion de Ludwig et en 1866 de celle du ganglion de Bidder, fit abandonner définitivement la théorie édifiée, de 1812 à 1830 par Legallois, et suivant laquelle les mouvements du cœur dépendaient uniquement du système nerveux cérébro-spinal. On admit que le cœur portait en lui-même un dispositif ganglio-nerveux qui lui permettait de prolonger ses battements

indépendamment de toute connexion nerveuse extrinsèque, le nerf vague et le nerf sympathique intervenant uniquement, pour ralentir ou accélérer ceux-ci, mais non pour les faire naître. C'est là l'essentiel de la théorie neurogène de la contraction cardiaque, qui eut force de loi jusqu'à la fin du siècle dernier. Mais en 1896, Engelmann, s'appuyant sur des recherches qui montraient l'absence de tous éléments nerveux dans les parois des uretères, formula une nouvelle théorie d'après laquelle c'étaient les cellules musculaires du cœur et non les ganglions intracardiaques qui produisaient les excitations motrices. Ce fut la théorie myogène de la contraction cardiaque, qui prit une ampleur toute nouvelle lorsque Gaskell en 1885, S. Kent et His Junior en 1896, eurent découvert le faisceau auriculoventriculaire, découverte qui fut suivie de celle du noyau sinusal de Keith et Flack et du nœud de Tawara. Ultérieurement on découvrit que cette voie de la conduction motrice dans le cœur, dont le rôle est définitivement établi, comprend à la fois des éléments musculaires et des éléments nerveux, et l'on n'a pu encore établir si la propagation de l'excitation se fait par les éléments nerveux échelonnés ou par les fibres musculaires. Les deux théories myogène et neurogène se trouvent donc toujours face à face.

Mais indépendamment de toute idée théorique, les recherches capitales de ces dernières années ont permis, en se tenant strictement sur le domaine des faits, de préciser d'une manière très rigoureuse les différentes fonctions du myocarde.

Celles-ci sont au nombre de quatre :

1° *La fonction chronotrope.* — C'est la fonction par laquelle est réglé le départ du stimulus qui déclanche les actes cardiaques ultérieurs. On sait que normalement, ce stimulus part du nœud sinusal ou sino-auriculaire ou nœud de Keith et Flack, situé à l'union de la veine cave supérieure et de l'oreillette. De là l'excitation se transmet à travers les formations échelonnées les unes au-dessous des autres, et qui sont des vestiges du tube cardiaque primitif, nœud auriculoventriculaire ou nœud de Tawara, puis faisceau auriculoventriculaire avec ses deux branches droite et gauche. Les contractions dont l'origine est au sinus sont des contractions nomotopes. Mais, sous certaines influences, l'origine du stimulus peut se déplacer, se fixer aux régions sous-jacentes. Il s'agit alors de contractions hétérotopes : à cette catégorie appartiennent les contractions extrasystoliques et les diverses formes de tachycardie paroxystique, où l'origine du stimulus peut se trouver au niveau du nœud de Tawara (rythme nodal), ou au-dessous de celui-ci (tachycardie ventriculaire) : c'est un déplacement semblable de l'incitation motrice qu'on peut réaliser expérimentalement, comme nous le verrons, par des excitations répétées du sympathique.

2° *La fonction d'excitabilité ou fonction bathmotrope (fonction d'irritabilité de Lewis).* — C'est la propriété qui permet au muscle cardiaque de réagir à l'excitation. Elle varie suivant la réceptivité fonctionnelle du myocarde. Elle est essentiellement caractérisée, comme on le sait, par l'allongement de la période d'inexcitabilité ou

période réfractaire, consécutive à l'apparition d'une contraction cardiaque. La période réfractaire débute avec la systole, persiste pendant la plus grande partie de sa durée, puis l'excitabilité augmente graduellement pendant la durée de la diastole, pour aboutir à la contraction.

3° *La fonction de contractilité ou fonction inotrope.* — C'est la fonction qui permet à la fibre musculaire cardiaque de se contracter sous l'influence de l'excitation : en d'autres termes qui permet à la réaction du myocarde de s'extérioriser sous forme de contraction. Cette propriété est dévolue à toutes les fibres musculaires, différenciées ou non.

4° *La fonction de conductibilité ou fonction dromotrope.* — C'est la propriété qui permet à la fibre cardiaque de transmettre de proche en proche aux fibres voisines l'excitation reçue. Elle est localisée aux fibres du tissu unitif. Quand un obstacle est interposé sur leur trajet, la contraction est bloquée ; le ventricule se contracte alors automatiquement, par suite d'excitations hétérotopes, et sur un rythme différent de celui de l'oreillette qui est sous la dépendance du sinus : on dit qu'il y a dissociation auriculo-ventriculaire.

Telles sont les différentes fonctions du myocarde, aujourd'hui bien connues, fonctions dont l'intégrité est nécessaire pour que la contraction s'effectue normalement, tant au point de vue de son rythme qu'au point de vue de son énergie.

Nous allons voir maintenant quelle est l'action de la quinine sur ces différentes fonctions.

2° Quelle est l'action de la quinine sur ces fonctions ?

L'action de la quinine sur les fonctions du myocarde est essentiellement une action modératrice, inhibitrice, frénatrice, qui s'exerce sur toutes celles-ci sans exception.

A. — Action sur la fonction chronotrope (*Action chronotrope négative*).

Hech et Rothberger ont montré que la quinine en application locale au niveau du nœud sinusal provoque une diminution de la fréquence, de même qu'en injection intraveineuse. MM. Clerc et Pezzi admettent aussi cette action chronotrope négative. Voici ce qu'ils disent à ce sujet : « La quinine, à doses suffisantes, détermine un ralentissement des battements, une bradycardie totale, sans produire aucune irrégularité dans les contractions, qui présentent seulement une intensité moindre. »

La quinine agit donc sur le sinus pour diminuer le nombre des incitations sinusales. Mais elle ne change pas le point de départ du stimulus et les contractions restent nomotopes. Il y a plus : elle s'oppose aux hétérotopies qui se produisent dans l'action de la nicotine sur le cœur, sous l'influence de l'excitation des accélérateurs (Clerc et Pezzi) ; dans ce cas, elle empêche le déplacement du stimulus.

L'action chronotrope négative entre pour une large part dans la production de la bradycardie qui est un

des traits essentiels de l'action de la quinine. Celle-ci a été retrouvée d'une façon constante par MM. Clerc et Pezzi, à la suite d'injections intraveineuses de *3 centigrammes de chlorhydrate de quinine par kilogr. d'animal.*

B. — **Action sur la fonction d'excitabilité** (*action bathmotrope négative*).

C'est là, croyons-nous, l'action de beaucoup la plus importante de la quinine sur le myocarde et nous allons la décrire en détail.

Des preuves nombreuses en ont été données.

a) *Effets de la quinine* in vitro *sur le myocarde.*

Eulenburg, expérimentant chez la grenouille, avait observé que le muscle cardiaque plongé dans une solution de quinine devient inexcitable. Cette remarque est d'ailleurs épisodique dans le travail de Eulenburg et Simon, où ces deux auteurs étudient les variations de l'excitabilité des muscles sous l'influence de la quinine; en général ils ont vu que les différents muscles de l'organisme deviennent inexcitables lorsqu'on les plonge dans une solution de quinine, au contraire des nerfs qui restent excitables.

Chirone étudia à son tour l'action de la quinine sur l'excitabilité des muscles de la vie de relation et sur celle du muscle cardiaque. Il plaçait dans une première capsule contenant une solution de quinine, le muscle

de la cuisse d'une grenouille et le nerf sciatique. Au bout de vingt minutes d'immersion, il n'obtenait plus aucune réponse à l'excitation électrique du muscle, mais l'excitabilité du nerf était conservée. Dans une autre capsule il plaçait un cœur de grenouille et constatait qu'il perdait également son excitabilité.

Vers la même époque, Jolyet admit aussi que par contact direct avec les solutions quiniques, le cœur perdait son excitabilité électrique.

b) *Modifications des tracés électrocardiographiques.*

On sait que les tracés électrocardiographiques enregistrent les modifications électriques qui se produisent dans l'intimité du myocarde lors de la contraction cardiaque ; il en résulte que les accidents du tracé, notamment les accidents du complexe ventriculaire, seront plus ou moins effacés ou déformés si l'excitabilité du myocarde diminue.

Or, Hecht et Rothberger, en étudiant systématiquement les tracés électrocardiographiques pris chez le chien avant et après la quinine, ont observé des modifications fort intéressantes de ceux-ci. En voici l'essentiel : onde F. plus basse ou plus haute, ou large ou trapézoïdale. Diminution de la hauteur de l'onde R ; plus grande profondeur de la dépression S ; abaissement de l'onde T. MM. Clerc et Pezzi ont noté, eux aussi, la forme trapézoïdale de l'onde P.

c) *Résistance anormale à l'excitation faradique du myocarde des animaux quinisés.*

Hecht et Rothberger ont fait une étude systématique de l'action d'une injection intraveineuse de quinine sur la fibrillation auriculaire provoquée par faradisation de l'oreillette. Dans une première série d'expériences, ils excitaient fortement l'oreillette qui se mettait à fibriller ; puis huit minutes après la cessation de l'excitation, alors que la fibrillation durait encore, ils injectaient dans les veines du chien 0 gr. 12 de quinine. Une minute après cette injection, la fréquence des contractions auriculaires était diminuée de moitié. Six minutes après l'injection, le rythme auriculaire était redevenu absolument normal. Après une dose suffisante de quinine, il était impossible de reproduire la fibrillation auriculaire par faradisation. Dans un deuxième groupe d'expériences, ils suivirent une voie différente : ils injectèrent la quinine en même temps qu'ils faradisaient l'oreillette et virent alors la fibrillation se transformer en tachysystolie auriculaire au cours même de l'excitation faradique. Il ressort en résumé des travaux de Hecht et Rothberger que si l'on injecte, dans les veines du chien, après une excitation faradique, alors que l'oreillette est déjà en fibrillation, de la quinine à une dose correspondant à 1 gramme chez l'homme, les mouvements du cœur deviennent plus lents, et avec de plus hautes doses on obtient un retour au rythme normal. D'autre part, l'injection de quinine, soit avant,

soit au cours même de la faradisation de l'oreillette, empêche la fibrillation auriculaire de se produire sous l'influence de l'excitation faradique.

MM. Clerc et Pezzi d'autre part, ont montré expérimentalement que si l'on cherche à provoquer chez le chien par application directe de deux électrodes sur la paroi du ventricule, une extrasystole ventriculaire, il faut chez le chien quinisé une intensité de courant beaucoup plus forte pour produire ce résultat que chez le chien normal ; l'intensité minima nécessaire croît proportionnellement à la quantité de quinine injectée.

Pour fixer les idées, voici les résultats de l'une de leurs expériences : chez un chien normal, ils produisirent une extrasystole ventriculaire avec un courant faradique correspondant à la division 16 du chariot de Gaiffe ; après une injection intraveineuse de 6 centigr. par kilogr. de chlorhydrate de quinine, il fallut, pour provoquer la même extrasystole, placer l'index du chariot à la division 1. De plus le soulèvement R1 correspondant à l'extrasystole sur le tracé électrocardiographique, était allongé, ce qui indiquait une diminution de la contractilité : nous reviendrons plus loin sur ce fait.

Enfin les mêmes auteurs ont montré que pour produire électriquement la fibrillation non plus auriculaire, mais ventriculaire, par le courant faradique, il faut recourir à un courant plus fort que dans les conditions normales.

d) *Suppression de la fibrillation* auriculaire *provoquée par injection intraveineuse de substances toxiques.*

Il est un certain nombre de substances qui, injectées chez le chien par voie intraveineuse, provoquent des troubles du rythme dont nous allons préciser les caractères et le mécanisme physiologique.

1° *La nicotine,* à la dose de 1/10 de millgr. par kilogr., chez le chien, en injection intraveineuse, provoque l'apparition d'une crise d'arythmie particulièrement étudiée par MM. Clerc et Pezzi. Cette crise évolue en deux phases : la première est caractérisée par un ralentissement très marqué, puis un arrêt du cœur, puis de la fibrillation auriculaire coïncidant avec un rythme très irrégulier du ventricule ; la seconde, qui survient au bout de quelques minutes, consiste en une accélération très marquée du rythme avec augmentation de l'amplitude des contractions ; au bout de quelques minutes encore, on voit progressivement se rétablir le rythme normal.

Comment s'expliquer les deux phases de cette arythmie nicotinique ? Les recherches de MM. Clerc et Pezzi ont nettement établi que les troubles du rythme cardiaque produits par la nicotine sont dus à l'excitation des appareils nerveux extrinsèques du cœur. La nicotine excite tout d'abord le vague, d'où la première phase : arrêt du cœur et fibrillation auriculaire ; elle excite ensuite le sympathique, d'où la 2e phase, d'accélération. Cette excitation du sympathique siège au niveau de la partie intracardiaque du système, et elle a pour effet d'abaisser

l'origine du stimulus au-dessous du sinus, donnant lieu à un rythme régi par des incitations hétérotopes, qui viennent de la région du nœud de Tawara ou même de régions inférieures.

2° *L'isopelletiérine,* injectée dans les veines du chien, produit, comme l'a montré M. Tiffeneau, une arythmie caractérisée, comme la précédente, par une phase d'arrêt du cœur et de fibrillation auriculaire due à l'excitation du vague, et par une phase de tachycardie due à l'excitation du sympathique. La quantité optima d'isopelletiérine qu'il faut employer pour produire ces effets, est une solution d'isopelletiérine dans l'eau distillée faite de la façon suivante : 2 gr. 519 d'isopelletiérine pour 100 d'eau (Tiffeneau).

Or, toutes les expériences de MM. Clerc et Pezzi concordent sur ce point : la quinine injectée dans la veine saphrée du chien, à la dose moyenne de 3 centigr. par kilogr., empêche l'apparition de la fibrillation auriculaire due à la nicotine et à l'isopelletiérine. D'autre part, à la même dose, elle est capable de supprimer, même après son apparition, la fibrillation auriculaire produite par ces mêmes substances. MM. Clerc et Pezzi ont démontré le fait avec l'isopelletiérine : ils ont produit au moyen de celle-ci la fibrillation auriculaire, l'ont laissé persister pendant deux minutes, puis ils ont injecté 3 centigr. par kilogr. de quinine : au bout de quinze secondes, la fibrillation disparut et le rythme normal se rétablit.

Que prouve cet antagonisme de la quinine avec la nicotine et l'isopelletiérine ? Sans doute la fibrillation auriculaire produite par ces substances est due, tout au

moins en partie, à une action excitatrice sur le vague, et la suppression de cette fibrillation par la quinine est une preuve que la quinine diminue ou supprime l'excitabilité du vague (v. p. 87). Mais par ailleurs, la fibrillation auriculaire est une manifestation d'hyperexcitabilité ou encore d'irritabilité du myocarde : il paraît probable qu'il faut, pour qu'elle se produise, que le myocarde lui-même soit altéré ; on peut donc supposer que la nicotine porte son action à la fois sur les terminaisons nerveuses intracardiaques du vague et sur les fibres musculaires elles-mêmes ; une substance qui, comme la quinine, empêche l'apparition de la fibrillation nicotinique ou la supprime, peut être considérée à bon droit par conséquent comme une substance modératrice de cette excitabilité.

e) *Suppression de la fibrillation* ventriculaire *provoquée par injection intraveineuse de substances toxiques.*

MM. Clerc et Pezzi s'adressèrent, pour produire celle-ci, au *chlorure de baryum,* corps capable, en solution au 1/10 et à la dose de 0 gr. 02, de faire fibriller tout le système musculaire du chien, y compris les ventricules (Busquet et Pezzi). Or, si l'on injecte ce sel après une ou plusieurs injections préalables de quinine, on le voit provoquer presque immédiatement un arrêt du cœur en diastole, mais sans provoquer de fibrillation proprement dite.

On voit que l'action modératrice de la quinine sur l'excitabilité du myocarde, qui avait été entrevue dans

les recherches antérieures, a été amplement démontrée et minutieusement analysée dans les travaux contemporains. Il est probable qu'elle se traduit essentiellement par un allongement de la période réfractaire. C'était l'opinion de Hedbom et celle de Santesson : d'après ce dernier le phénomène essentiel de l'action des corps quiniques sur le myocarde serait un allongement de la période réfractaire qui expliquerait pour une large part le ralentissement du rythme, ainsi que certains cas de dissociations auriculo-ventriculaires provoquées par l'alcaloïde : les incitations du sinus surprendraient en effet à certains moments, le ventricule dans une phase inexcitable, de sorte que les contractions auriculaires seraient plus nombreuses que les contractions ventriculaires.

Hecht et Rothberger tendent à admettre que la quinine diminue plus particulièrement l'excitabilité de l'oreillette, notamment celle du nœud de Tawara et de ses connexions supérieures et inférieures, et produit surtout un allongement de la période réfractaire au niveau de ces régions : dans ces conditions, d'après eux, les incitations sinusales, pour une partie d'entre elles, tomberaient à une période d'inexcitabilité, d'où diminution du nombre des contractions auriculaires et ventriculaires.

L'allongement de la période réfractaire au niveau de l'oreillette a été, comme nous le verrons, mesurée d'une façon rigoureuse par Lewis dans le cas de la quinidine, et il est naturel de conclure que la quinine a ici la même action que son isomère. Nous montrerons, quand nous

étudierons le mécanisme de l'action de la quinine et de la quinidine sur la fibrillation auriculaire, que c'est la diminution de l'excitabilité auriculaire qui y joue le rôle principal.

C. — **Action sur la fonction de contractilité** (*action inotrope négative*).

La quinine a sur le muscle cardiaque une action inotrope négative très nette qui a été étudiée par de nombreux observateurs.

a) *Action générale de la quinine sur la contractilité des muscles.*

Il s'agit d'ailleurs là d'une action générale de celle-ci sur le tissu musculaire, action connue depuis longtemps, et dont d'autres exemples sont fournis par l'action de l'alcaloïde sur le muscle utérin, et sur les fibres musculaires des vaisseaux. Elle a fait l'objet en Allemagne, dans le cours du siècle dernier, d'études approfondies de la part de Santesson et de Von Furth et Schwartz. Santesson montra que la quinine, après injection dans les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille, et après injection intraveineuse chez le lapin, augmente dans des proportions notables la fatigabilité du muscle, autrement dit, qu'elle diminue son aptitude de résistance à l'effort. Von Furth et Schwartz ont montré de leur côté que chez le chat, certaines substances, comme la vératrine, la caféine et la quinine ont la propriété de coagu-

ler la myosine du muscle vivant et que, par injection intra-musculaire ou intra-artérielle, elles provoquent de la rigidité musculaire.

Ces recherches ont été reprises récemment (1915) par Knud Secher, qui a étudié l'action de la quinine sur le tissu musculaire strié de la grenouille. L'auteur se servit d'une technique très particulière sur laquelle nous ne pouvons insister. Il arriva aux résultats suivants. Une solution de chlorhydrate basique de quinine à la concentration de 2 °/₀, injectée par voie intra-musculaire, provoque l'apparition d'une raideur musculaire marquée, et à l'examen histologique des fibres, on trouve une destruction complète du protoplasma de la fibre au lieu d'injection. A la concentration de 1 p. 250, on observe encore des symptômes de destruction, à condition de faire une application directe intra-musculaire. A des concentrations inférieures, il se produit des phénomènes de rigidité musculaire, mais sans destruction; cet effet ne persiste pas, et le muscle est de nouveau capable de fonctionner quelque temps après la cessation du contact avec l'alcaloïde.

Secher a repris d'autre part les recherches de Santesson sur la fatigabilité musculaire sous l'influence de la quinine. Il a pratiqué des injections intra-musculaires dans un gastrocnemien de grenouille, puis a excité le muscle par un courant induit avec inscriptions des contractions sur un cylindre. Dans ces conditions, avec une solution de chlorhydrate de quinine à 1 °/₀₀, il suffit d'un petit nombre de secousses pour amener une fatigue complète. Seules les 1re et 2e secousses ont une

hauteur normale. Les autres sont toutes petites. Avec une solution à 1 p. 8.000, la longueur de délai d'apparition de la fatigue est encore diminuée de 1/3.

Il ressort de ces recherches de K. Secher que la quinine exerce une influence très nette sur l'apparition rapide de la fatigue dans le tissu musculaire.

b) *Caractères de l'action de la quinine sur la contractilité du myocarde.*

Les tracés mécaniques pris suivant la méthode de Engelmann sont plus ou moins accentués suivant la force des contractions de l'oreillette et du ventricule : ils traduisent donc directement la valeur de la contractilité de la fibre musculaire cardiaque ; au contraire, nous l'avons vu, les modifications de hauteur des accidents de l'électrocardiogramme traduisent la valeur de l'excitabilité myocardique.

Or, MM. Clerc et Pezzi ont constaté les faits suivants :

1° Si l'on pratique, chez un chien de 9 kilogr., une injection de 30 centigrammes de quinine (c'est-à-dire de 3 centigr. par kilogr.) il se produit déjà une diminution très nette de la contractilité des oreillettes, se traduisant par l'abaissement de la hauteur du tracé auriculaire mécanique ; au contraire à cette dose, la hauteur du tracé ventriculaire n'est pas influencée.

2° Si l'on fait une nouvelle injection de 0 gr. 40 de quinine en deux fois, ce qui porte la dose totale de l'alcaloïde à 0 gr. 70, c'est-à-dire 8 centigrammes par kilogr., l'onde auriculaire disparaît presque complètement. Mais de plus on voit apparaître des troubles

graves de contractilité au niveau des ventricules. Ceux-ci se traduisent de deux façons :

a) Diminution considérable de l'onde mécanique ventriculaire.

b) Apparition d'une alternance ventriculaire.

Celle-ci est visible à la fois sur le tracé mécanique et électrocardiographique, mais elle est de sens contraire sur l'un et sur l'autre ; sur l'électrocardiogramme elle intéresse uniquement l'onde T qui est alternativement petite et grande, pendant que sur le tracé mécanique, l'onde ventriculaire correspondante est alternativement grande et petite.

En résumé la quinine diminue fortement la contractilité de la fibre musculaire cardiaque. Cette diminution de la contractilité est proportionnelle aux doses injectées. Elle atteint tout d'abord l'oreillette, puis le ventricule où elle peut provoquer l'apparition d'un rythme alternant. Elle se traduit à la fois par des phénomènes cardiaques proprement dits (diminution de la hauteur des tracés auriculaire et ventriculaire), et par un phénomène circulatoire (chute de la pression sanguine), sur lequel nous reviendrons.

D. — Action sur la fonction de conductibilité.
(*Action dromotrope négative*).

L'action de la quinine sur la conductibilité, au contraire des précédentes, n'a été étudiée que tout récemment. Sans doute Eulenburg avait noté dans ses expériences sur la grenouille, l'apparition dans certains cas,

de 3 contractions de l'oreillette pour 2 du ventricule. Santesson, nous l'avons vu, avait de même observé des phénomènes de *dissociation auriculo-ventriculaire*. Mais il attribua ce phénomène à une diminution de l'excitabilité. La notion de conductibilité intracardiaque était en effet inconnue à son époque, et il fallut la découverte des éléments du faisceau cardiaque primitif pour l'introduire dans la physiologie de la contraction du cœur. Ici encore, c'est à MM. Clerc et Pezzi que nous devons d'avoir précisé l'action dromotrope négative de la quinine. Ces auteurs ont envisagé successivement les modifications que pouvait produire la quinine dans la conduction auriculo-ventriculaire (nœud de Tawara) et dans la conduction inter-et intraventriculaire.

1° *Diminution de la conductibilité auriculo-ventriculaire.*

a) *Allongement de l'espace As Vs sur les tracés mécaniques.*

L'espace As Vs est l'intervalle de temps qui sépare sur les tracés mécaniques, le sommet de l'onde systolique auriculaire et le sommet de l'onde systolique ventriculaire. Cet espace devient, sous l'influence de la quinine, double ou triple de sa valeur normale. Dans l'une des expériences de MM. Clerc et Pezzi, alors qu'avant l'injection il mesurait 1/10 de seconde, il atteignait 1/5 de seconde après une injection de 4 centigrammes par kilogr.

b) *Allongement de l'espace P. R. sur l'électrocardiogramme.*

De même les électrocardiogrammes leur montrèrent un allongement correspondant de l'espace P. R. passant de 1/10 de seconde à 1/5 de seconde.

2° *Diminution de la conductibilité inter et intraventriculaire.*

La diminution de la conductibilité causée par la quinine est-elle exclusivement limitée à la région du nœud de Tawara, ou s'étend-elle à tout le système unitif, y compris le système de conduction intra et interventriculaire ? C'est la question que se sont posés MM. Clerc et Pezzi.

Il est généralement admis en effet, depuis les recherches de Hering, que lorsqu'il y a, sous une influence quelconque, un trouble de la conductibilité intracardiaque, le lieu d'arrêt du stimulus est exclusivement le nœud de Tawara. Or, s'il est établi que le nœud de Tawara est la partie la moins conductible du faisceau unitif, fait confirmé par la thèse récente de Mlle Veil sur la chronaxie des différentes parties du cœur, et si par conséquent il est logique d'admettre que les troubles de la conductibilité se localisent de préférence à cette région, rien ne prouve que la conductibilité des autres parties du cœur ne puisse être également diminuée par les mêmes causes qui diminuent celle de la région atrio-ventriculaire : c'est ce qu'ont démontré MM. Clerc et Pezzi à propos de la quinine. Des expériences très préci-

ses leur ont montré que celle-ci produit une diminution de la conductibilité, non seulement au niveau des fibres unitives atrioventriculaires et du nœud de Tawara, mais encore au niveau des fibres de conduction inter et intraventriculaire. Ils ont donné de cette diminution de la conduction inter et intraventriculaire, indépendante de l'action exercée au niveau du nœud de Tawara, les trois preuves suivantes :

a) *Allongement de l'onde R de l'électrocardiogramme.*

L'espace mesuré entre les deux extrémités de la base de celle-ci et reporté sur la ligne de temps mesure, après quininisation, 8/100 de seconde au lieu de 5/100, chiffre normal. Cet allongement est l'indice d'un retard de la propagation du stimulus au niveau des ventricules.

b) *Allongement du temps de propagation des extrasystoles ventriculaires provoquées.*

Si l'on fait porter, par excitation électrique, une excitation sur l'un des ventricules, le droit par exemple, il se produit d'abord une contraction de ce ventricule, puis après un certain retard, une contraction du ventricule gauche. L'excitation arrive à ce dernier en remontant le long des voies de conduction du ventricule droit (fibres de Purkinje et branche droite du faisceau de His) pour se propager ensuite le long de la branche gauche. A l'état normal, les contractions successives des deux ventricules sont séparées par un intervalle de temps minimun de quelques centièmes de seconde. Mais l'injection de quinine a pour effet d'étendre la durée du passage du stimulus à travers les voies de conduction interven-

triculaires (branche droite et gauche du faisceau de His, fibres de Purkinje).

MM. Clerc et Pezzi ont donc fait l'expérience suivante. Ils commençaient par provoquer chez un chien, par excitation électrique, une extrasystole du ventricule droit, et mesuraient l'intervalle entre la contraction du ventricule droit et celle du ventricule gauche : cet intervalle mesurait 3 ou 4/100 de seconde. Ils injectaient alors dans la saphène une dose de quinine s'élevant à 3 centigr. 1/2 par kilogramme, ce qui avait pour effet de produire un allongement marqué de l'espace As Vs ; puis, ceci fait, ils provoquaient une extrasystole du ventricule droit ; ils observèrent dans ces conditions que la contraction du ventricule gauche se faisait avec un retard atteignant 10/100 de seconde, c'est-à-dire plus du double du retard observé avant l'injection de quinine (3 ou 4/100 de seconde). Ce retard était évidemment dû à l'action de la quinine sur la voie de conduction intraventriculaire, branches du faisceau de His, fibres de Purkinje et tissu musculaire propre des ventricules, sans que le nœud de Tawara intervînt ici le moins du monde.

En résumé, *la quinine chez le chien, en injection intraveineuse à la dose de 2 à 3 centigrammes par kilogramme, diminue la conductibilité du myocarde ;* ce défaut de conductibilité s'étend non seulement aux fibres atrioventriculaires, mais encore à *tout le système unitif et à tout le tissu myocardique en général.*

Cette diminution du pouvoir de conductibilité s'ajoute à la diminution déjà décrite des pouvoirs d'excitabilité et de contractilité pour compléter l'action dépressive

globale de la quinine sur toutes les fonctions du myocarde, action que les expériences des anciens auteurs avaient constatée sans parvenir à en faire l'analyse rigoureuse et systématique : celle-ci est maintenant permise grâce aux acquisitions de la physiologie cardiaque contemporaine.

II. — Action de la quinine sur les modificateurs nerveux extrinsèques du cœur : appareil nerveux inhibiteur (nerf vague) et accélérateur (nerf sympathique)

Action de la quinine sur l'appareil nerveux inhibiteur.

1° *La quinine diminue ou supprime l'excitabilité du vague.*

Ce fait qui, nous l'avons vu, avait été établi par les anciens auteurs, a été confirmé par les recherches de MM. Clerc et Pezzi, qui en ont donné des preuves nouvelles, et surtout en ont précisé les caractères.

A. — **Preuves de l'action de la quinine sur le vague.**

(Clerc et Pezzi, — voir aussi nos expériences XXVI, XXVIII, XXX et XXXI, p. 58-65).

a) *Diminution de l'excitabilité faradique du nerf.*

b) *Suppression des oscillations de pression due à l'injection intraveineuse d'adrénaline* (Clerc et Pezzi). Nous y reviendrons plus loin.

c) *Suppression du trouble du rythme cardiaque due à l'excitation du vague par certaines substances toxiques.*

Première phase des crises d'arythmie nicotinique ou isopelletiérinique.

B. — **Caractères de l'action de la quinine sur le vague.**

On sait qu'il faut distinguer au système vague trois parties : un centre bulbaire ; un tronc nerveux ; des terminaisons intracardiaques.

La quinine agit différemment sur le centre bulbaire et sur les terminaisons intracardiaques d'une part, et d'autre part sur le tronc même du nerf. Sur les premières, elle a une action immédiate et à doses minimes ; sur le second elle n'agit qu'à doses plus fortes et *d'une manière plus tardive.*

a) *Action sur le centre bulbaire.*

La quinine, dès son introduction dans l'organisme du chien, par voie intraveineuse, diminue dans de fortes proportions l'excitabilité du centre bulbaire du vague. Le fait a été démontré par les expériences de MM. Clerc et Pezzi sur l'antagonisme de la quinine et de l'adrénaline, expériences sur lesquelles nous allons maintenant insister.

On sait que chez un animal qui vient de subir une injection intraveineuse d'adrénaline, on voit apparaître sur le tracé manométrique, immédiatement après l'injection, de grandes oscillations de pression, qui sont dues (le fait a été démontré expérimentalement) à l'excitation du noyau bulbaire du vague ; cette phase de grandes oscillations est suivie d'une ascension rapide, par action

excitatrice sur le sympathique. Or, MM. Clerc et Pezzi ont constaté les faits suivants : ils injectaient dans la saphène d'un chien 1 centimètre cube d'une solution d'adrénaline à 1 p. 20.000, produisant ainsi les grandes oscillations caractéristiques du début de son action, puis l'élévation consécutive de la courbe de pression ; ils pratiquaient ensuite une injection intraveineuse de quinine, à raison de 2 centigrammes de l'alcaloïde par kilogr. d'animal : la pression baissait brusquement en même temps que le cœur se ralentissait. Ils attendaient que la pression se fut relevée, puis ils injectaient une nouvelle dose d'adrénaline double de la dose initiale, c'est-à-dire 2 centimètres cubes de la solution à 1 p. 20.000 ; la pression se relevait immédiatement, mais sans qu'on vit apparaître les grandes oscillations qui avaient suivi la première injection d'adrénaline. Celles-ci étant dues exclusivement à une action excitante de l'adrénaline sur le centre bulbaire du vague, leur suppression par la quinine ne pouvait qu'être consécutive à la diminution de l'excitabilité de ce centre bulbaire sous l'influence de l'alcaloïde.

Cette action paralysante de la quinine sur le centre bulbaire du vague se produit avec des doses minimes, à partir de 1 cgr. 1/2 de quinine par kilogr. d'animal.

b) *Action sur les terminaisons intracardiaques.*

La quinine à doses minimes agit également sur les terminaisons intracardiaques du vague. Nous en voyons la preuve dans son action sur l'*arythmie nicotinique*, qui

a été mise en lumière par MM. Clerc et Pezzi et que nous avons observée par nous-mêmes. La quinine, à la dose minima de 2 centigrammes par kilogr. supprime complètement l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire qui, comme nous l'avons vu, représentent la première phase de l'arythmie nicotinique. Or, on sait que cette première phase est due à l'excitation des terminaisons intracardiaques du vague par la nicotine (on sait par ailleurs que l'excitation électrique du vague produit l'arrêt du cœur et peut dans certaines conditions amener, si elle est prolongée, l'apparition de la fibrillation auriculaire). Mais cette action de la quinine sur l'arythmie nicotinique s'observe à une dose où la quinine ne supprime pas l'excitabilité électrique du tronc du vague. Dans une de nos expériences, en effet à la suite d'une injection de 2 centigr. par kilogr. de l'alcaloïde, l'excitabilité faradique du vague était restée la même qu'avant l'injection ; et cependant l'injection de nicotine ne fut suivie ni d'arrêt du cœur, ni de fibrillation auriculaire. Il nous apparaît donc que dans ce cas, la quinine ne peut agir qu'en supprimant l'excitabilité des terminaisons intracardiaques du vague ; cette action semble bien précéder celle qui s'exerce sur le tronc nerveux lui-même, et vient s'ajouter à la diminution de l'excitabilité myocardique, déjà décrite ci-dessus, pour produire la suppression de la fibrillation auriculaire nicotinique.

L'action neutralisante de la quinine sur les effets de l'injection d'isopelletiérine appelle les mêmes réflexions.

c) *Action sur le tronc du vague.*

Au niveau du tronc du vague, les effets paralysants sont plus tardifs et nécessitent une dose plus forte qu'au niveau des deux extrémités de l'appareil inhibiteur.

En effet, nous avons vu qu'à la dose de 1 centigr. 1/2 par kilogr. la quinine supprime les oscillations de pression produites normalement par l'adrénaline, et dues à l'excitation du centre bulbaire du vague ; or, si après l'injection de quinine et l'injection consécutive d'adrénaline, alors que les oscillations de pression ne se produisent plus, on vient à exciter électriquement le tronc du vague, on voit se produire une nouvelle chute de pression, indiquant que le tronc nerveux est encore excitable électriquement, alors que le centre bulbaire ne l'est plus : le fait a été nettement constaté par MM. Clerc et Pezzi. De même, nous venons de voir qu'à la dose de 2 centigr. par kilogr., la quinine supprime les effets de l'excitation du vague intracardiaque par la nicotine, alors qu'à cette dose le nerf garde intacte son excitabilité faradique.

Pour supprimer celle-ci, il faut en général atteindre les doses de 3 à 4 centigr. par kilogr. Cependant, il existe à ce point de vue de grandes variations individuelles ; parfois, comme dans l'une des expériences de MM. Clerc et Pezzi, il faut, pour arriver à ce résultat, monter jusqu'à 5 centigr. par kilogr. Parfois au contraire, comme dans notre expérience XXVIII, on obtient des 2 centigr. par kilogr. l'inexcitabilité du vague au courant faradique.

En résumé, voici comment il faut définir, croyons-

nous, l'action de la quinine sur l'appareil nerveux inhibiteur :

1° A une dose insuffisante pour qu'elle agisse sur le myocarde, la quinine diminue l'excitabilité de celui-ci. Cette action se fait sentir d'une part sur le centre bulbaire, d'autre part sur les terminaisons intracardiaques ;

2° Ce n'est qu'à une dose plus élevée, et alors qu'elle commence à agir sur le myocarde, que la quinine agit sur le tronc nerveux lui-même, pour diminuer ou supprimer, suivant la dose, son excitabilité.

2° *Action de la quinine sur l'appareil nerveux accélérateur.*

Ici, comme pour le vague, nous envisagerons successivement l'action de l'alcaloïde.

a) Sur le sympathique extracardiaque.

b) Sur ses terminaisons intracardiaques.

A. — **Action de la quinine sur le sympathique extracardiaque.**

Les expériences que nous avons été amenés à réaliser sous la direction de notre maître M. le professeur agrégé A. Clerc au Laboratoire de physiologie de la Faculté et dont nous avons donné plus haut le protocole, nous ont montré que la quinine laisse intacte l'excitabilité du sympathique extracardiaque, même aux doses où elle supprime l'excitabilité du tronc du vague. On sait que l'excitation faradique du sympathique provoque une accélération du rythme avec une augmentation considé-

rable de l'amplitude des contractions. Or, dans nos expériences XXVII, XXVIII, XXX, avec 2 centigr. de quinine par kilogr., l'un et l'autre de ces deux effets ont persisté avec la même intensité ; avec 3 centigr. par kilogr., l'effet accélérateur s'est atténué ou a disparu, mais l'augmentation de l'amplitude des contractions s'est reproduite sans aucune altération. Dans notre expérience XXXI, l'effet accélérateur est resté le même et le seuil de l'excitabilité n'a pas varié même avec une dose de 5 centigr. par kilogr. Il a fallu 8 centigr. par kilogr. pour supprimer cet effet accélérateur tandis que persistait toujours l'augmentation d'amplitude. Dans toutes nos expériences, il nous a été impossible, même en élevant la dose de quinine jusqu'à la limite des doses toxiques, de supprimer ce dernier effet.

B. — Action de la quinine sur les terminaisons intracardiaques du sympathique.

Si la quinine n'agit pas sur l'appareil accélérateur extracardiaque, il semble n'en être pas de même pour ses terminaisons intracardiaques : nous en trouvons la preuve dans les effets de la quinine sur la deuxième phase de l'arythmie nicotinique et sur la crise de tachycardie provoquée par le chlorure de strontium.

a) *La nicotine* en injection intraveineuse, provoque à un certain moment, nous l'avons vu, une accélération très considérable avec augmentation de l'amplitude de la contraction qui constitue la deuxième phase de la crise d'arythmie nicotinique.

MM. Clerc et Pezzi ont montré que celle-ci est due

à une excitation de l'appareil accélérateur, portant sur la partie intracardiaque de celui-ci et ayant pour effet d'abaisser l'origine du *stimulus* au-dessous de son niveau normal, d'où l'apparition d'une ébauche de rythme nodal ou d'un rythme nodal vrai.

Or, à la dose moyenne de 3 centigr. par kilogr. qu'employèrent MM. Clerc et Pezzi, ceux-ci avaient vu la quinine supprimer la deuxième phase de l'arythmie nicotinique comme elle supprimait la première.

Nous avons voulu préciser cette action de la quinine sur le sympathique intracardiaque et ses rapports avec l'action de l'alcaloïde. Voici les résultats auxquels nous sommes parvenus :

1° *A la dose de 1 centigr. par kilogr.*, la quinine ne supprime aucune des deux phases de l'arythmie nicotinique. Elle n'agit donc, à cette dose, ni sur le vague intracardiaque, ni sur le sympathique extracardiaque (expér. XXVIII, p. 60).

2° *A la dose de 2 centigr. par kilogr.*, la quinine supprime radicalement l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire due à la nicotine. Cette première phase de l'arythmie nicotinique n'est plus représentée que par un léger ralentissement du rythme ; au contraire, elle laisse persister intacte la phase d'accélération. Donc à cette dose elle agit sur le vague intracardiaque et n'agit pas sur le sympathique intracardiaque (expér. XXX, p. 62).

3° *A la dose de 3 centigr. par kilogr.*, enfin, elle supprime tout effet d'excitation de l'appareil inhibiteur, et le rythme reste inchangé pendant tout le temps où devrait se produire l'arythmie nicotinique ; quant à la

phase d'excitation du sympathique, elle se traduit uniquement par une augmentation de l'amplitude de la contraction, l'accélération ayant disparu. Donc, à cette dose la quinine supprime complètement l'excitabilité de terminaisons du pneumogastrique, tandis qu'elle n'agit sur l'appareil accélérateur qu'à un bien moindre degré, et ne fait que diminuer légèrement son excitabilité sans la supprimer (expér. XXVII, p. 58).

b) *Le chlorure de strontium,* comme l'ont montré MM. Bull, Clerc et Pezzi, provoque en injection intraveineuse, chez le chien, une crise de tachycardie paroxystique transitoire qui est sous la dépendance d'une excitation du sympathique. Celle-ci porte sur la portion intracardiaque de l'appareil accélérateur et provoque l'apparition d'une tachycardie sinusale coïncidant avec des extrasystoles ventriculaires, réalisant ainsi une apparence de rythme nodal. Or, il ressort des expériences de MM. Clerc et Pezzi, que la tachycardie du chlorure de strontium est supprimée par la quinine à la dose de 3 centigr. par kilogr. La quinine paraît bien agir, ici encore, en diminuant l'excitabilité des terminaisons intracardiaques de l'appareil accélérateur.

De cet ensemble de faits nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° *La quinine chez le chien, en injection intraveineuse, n'a aucune action, aux doses physiologiques (2 à 3 centigr. par kilogr.) sur l'excitabilité du sympathique extracardiaque.* — Son action sur celui-ci ne se montre qu'à des doses avoisinant la dose toxique, et n'est jamais complète, puisqu'on voit toujours persister

l'augmentation d'amplitude des contractions. Elle est donc infiniment moins marquée que l'action exercée par l'alcaloïde sur l'excitabilité correspondante de l'appareil inhibiteur.

2° *La quinine diminue partiellement l'excitabilité du sympathique intracardiaque.* — Mais cette action est toujours moins marquée, toutes choses égales d'ailleurs, que son action sur les terminaisons intracardiaques du pneumogastrique.

C. — Conséquence des actions respectives de la quinine sur le vague et le sympathique.

Les effets différents exercés par la quinine sur le vague et le sympathique expliquent l'augmentation d'amplitude produite par la quinine à petites doses sur la contraction cardiaque, effet qui, comme nous l'avons vu, avait abusé certains auteurs du siècle dernier au point de leur faire croire que c'était là l'action essentielle de l'alcaloïde sur le cœur. En effet, puisque la première action de la quinine, avant son action sur le myocarde, est une action exercée sur le vague, dont elle paralyse partiellement le centre bulbaire et les terminaisons intracardiaques, on conçoit qu'à ce moment l'influence du sympathique sur le rythme cardiaque devienne prépondérante : d'où apparition d'un effet sympathico-tonique : accélération du rythme et augmentation de l'amplitude des contractions. Cet effet tonique, comme nous l'avons vu, avait été observé par les auteurs qui avaient soutenu la théorie de l'action mixte de la quinine. Il a été retrouvé, lors de l'injection intraveineuse de petites doses de qui-

nine (1 à 2 centigr. par kilogr.) par MM. Clerc et Pezzi et par nous-mêmes (v. Expér. XXVII, XXXVIII, XXX et XXXI).

§ 3. — Analyse de l'action de la quinine sur la fibrillation auriculaire.

C'est là un problème du plus haut intérêt au point de vue pratique ; mais pour pouvoir y répondre, il faut d'abord savoir comment se produit la fibrillation. Or, cette dernière question a été éclaircie par une série de recherches récentes de T. Lewis ; et celui-ci, dans un travail tout récent, est venu appliquer sa théorie de la fibrillation à l'étude de l'action de la quinine sur cette dernière. L'analyse de l'action de la quinine, isolée de la quinidine sur la fibrillation, ne pourrait donc être traitée ici dans toute son ampleur et nous renvoyons le lecteur à la partie de notre étude qui traite le même sujet, à propos de la quinidine (p. 215 à 221).

§ 4. — Les antagonismes cardiaques de la quinine.

Nous avons vu, chemin faisant, qu'il existe un certain nombre de substances dont l'action est antagoniste de celle de la quinine, c'est-à-dire que leurs effets physiologiques sur le cœur sont inverses de ceux de l'alcaloïde que nous étudions, et que celui-ci est capable de les faire disparaître par son action propre. Cette question des antagonismes de la quinine est une acquisition toute nouvelle ; elle est des plus intéressantes, car elle permettrait peut-être d'expliquer jusqu'à un certain point la suppression par la quinine de la fibrillation

auriculaire spontanée ; il est possible, en effet, que celle-ci soit l'effet de produits toxiques que nous ignorons et qui agiraient *in vivo*, et dans ce cas sa disparition sous l'influence de la quinine s'expliquerait par un simple effet d'antagonisme de l'alcaloïde vis-à-vis de ces derniers.

Nous allons donc faire ici une revue d'ensemble des antagonismes de la quinine.

1° *Nicotine.* — La quinine supprime l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire constituant la première phase de l'arythmie nicotinique (p. 75 et 89). Elle supprime à dose suffisante, l'accélération qui en constitue la deuxième phase, mais laisse toujours persister l'augmentation de l'amplitude des contractions qui accompagne normalement cette deuxième phase (p. 95).

2° *Isopelletierine.* — Même action que par la nicotine (p. 76).

3° *Chlorure de baryum.* — La quinine supprime la fibrillation ventriculaire produite par celui-ci, pour ne laisser subsister qu'un arrêt du cœur sans fibrillation (p. 77).

4° *Chlorure de strontium.* — La quinine supprime la crise de tachycardie à forme paroxystique produite normalement par le chlorure de strontium (p. 95).

5° *Adrénaline.* — Nous avons vu (p. 88) que la quinine en injection intraveineuse chez le chien, supprime les grandes oscillations de pression qui constituent la première phase des effets cardiovasculaires de l'adrénaline. Nous allons revenir sur les recherches faites à ce sujet par MM. Clerc et Pezzi, et qui sont d'un grand inté-

rêt, tant au point de vue des détails de l'action physiologique de la quinine que de celle de l'adrénaline.

Chez un chien dont la pression initiale était de 150 millimètres de mercure, les auteurs injectèrent dans la saphène 1 c. c. d'adrénaline en solution à 1 p. 20.000. Ils virent apparaître les réactions caractéristiques de l'adrénaline : ascension brusque de la courbe de pression, puis phase de grandes oscillations, avec brachycardie, ensuite pase de tachycardie et d'hypertension exclusive, et enfin chute progressive de la pression et retour au niveau initial. A ce moment ils injectèrent 5 c. c. de quinine (2 cgr. 75 par kilogr.).

Aussitôt après cette injection, il se produisit une diminution accentuée de la pression et un certain degré de ralentissement cardiaque ; puis la courbe carotidienne remonta à un niveau antérieur. A ce moment, les auteurs injectèrent dans la veine une dose d'adrénaline double de la précédente (2 c. c. de la solution à 1 p. 20.000) : celle-ci provoqua une augmentation de la pression, qui resta modérée, et point essentiel, la phase de brachycardie et de grandes oscillations fut complètement supprimée.

Une telle expérience prouve, comme on l'a vu, l'action paralysante de la quinine sur le centre bulbaire du vague (p. 88). Elle donne également des renseignements intéressants sur la nature de l'action excitante de l'adrénaline sur celui-ci. On admet en effet généralement que l'excitation de ce centre n'est pas directe, mais secondaire à l'augmentation de pression ou à la constriction bulbaire provoquée par l'adrénaline, ou aux

deux actions combinées (Gaglio, Meyer et Gottlieb). Or, des expériences de MM. Clerc et Pezzi sur l'antagonisme de la quinine et de l'adrénaline il ressort nettement que la première supprime l'action excitante de la seconde sur le centre bulbaire du vague, mais laisse persister son effet hypertensif et vaso-constricteur ; elles démontrent ainsi de façon indiscutable que l'adrénaline a une action excitante directe sur le centre bulbaire du vague.

7° *Digitale.* — Il existe un antagonisme certain entre la quinine et la digitale, antagonisme qui a été précisé par les recherches de Stokvis sur le cœur isolé de la grenouille et par celles de Startenstein sur le cœur de grenouille et de lapin *in situ.*

Voici les expériences que Stokvis a réalisées à ce sujet : il faisait passer, au niveau du cœur isolé, en premier lieu, une dilution de quinine à 1 p. 100.000, puis une dilution de digitaline a 1 p. 20.000 et il constatait que la quinine diminuait le nombre et l'intensité des pulsations et raccourcissait la systole, alors que la digitale au contraire augmentait le nombre des pulsations et leur intensité, allongeait la systole et excitait le cœur.

D'autre part, il faisait passer au niveau du cœur isolé une combinaison de quinine (diluée à 1 p. 16.666) et de digitaline (diluée à 1 p. 10.000) en dissolution dans du sang ; il observait alors que l'action dépressive de la quinine était annihilée par la digitaline et l'action excitante de la digitaline tempérée par la quinine ; il obtenait des tracés très particuliers avec une systole très longue et un allongement plus grand encore de la diastole dont il donne des reproductions dans son ouvrage. Cette forme

du tracé disparaissait dès qu'on faisait passer du sang normal. D'autre part, le travail du cœur était augmenté à la suite du passage de la combinaison quinine-digitale, car la pression qui, auparavant, ne dépassait pas 70 millimètres, s'éleva à 75 millimètres. D'après Stokvis, il résulte de cet antagonisme entre les effets de la quinine et de la digitale que la première est capable de seconder l'effet favorable de la seconde. En effet, on voit persister les effets dominants de la digitale : augmentation de l'intensité des pulsations et allongement de la systole ; mais d'autre part la quinine vient agir à son tour en ralentissant le rythme et en allongeant la diastole, tandis que le raccourcissement de la systole et la diminution de l'énergie contractile qu'elle produit lorsqu'elle agit seule, sont annihilés par la digitale. Il s'ensuivrait, d'après l'auteur allemand, un effet éminemment efficace, et la combinaison des deux médicaments serait capable de provoquer un résultat thérapeutique satisfaisant là où la digitale seule eût échoué (1).

D'autres opinions ont été émises concernant l'action réciproque de la quinine et de la digitale. D'après MM. Clerc et Pezzi, la quinine en modérant l'excitabilité

1. Voici le résumé des recherches de Starkenstein : cet auteur a étudié expérimentalement, chez la grenouille et le lapin, l'antagonisme du chlorhydrate de quinine, d'une part, de la digitale, de la strophantine et de l'acide glyoxylique, d'autre part. Nous insisterons surtout sur les recherches qu'il a faites avec la strophantine et qui sont d'un grand intérêt : le rythme cardiaque accéléré par la strophantine, est ralenti par une injection consécutive de quinine chez la grenouille. D'autre part, chez le même animal, une injection intraveineuse de trois fois 0 cc. 30 d'une solution de strophantine à 0,05 °/₀ amène l'apparition des irrégularités et d'un pouls alternant. Or, si l'on fait à la suite de celle-ci une injection de 0 cc. 50 d'une solution de chlorhydrate de quinine à 0,50 °/₀, on observe un retour brusque du rythme normal. Starkenstein en conclut qu'au point de vue thérapeutique, la quinine pourrait supprimer les effets de l'intoxication digitalique et notamment le pouls alternant produit par celle-ci.

du vague, s'opposerait aux bons effets de la digitale (diminution de la conductibilité auriculoventriculaire, ralentissement du rythme) qui sont dus, pour une part tout au moins, à l'excitation de l'appareil inhibiteur.

Nous verrons d'autre part, à propos de la quinidine, que deux auteurs américains, Hewlett et Sweeney, ont rapporté un cas de blocage auriculoventriculaire à la suite d'une prise simultanée, chez un malade, de quinidine et de digitale. Ils admettent théoriquement que celles-ci, ayant l'une et l'autre une action modératrice, sur la conductibilité auriculoventriculaire, sont capables d'additionner leurs effets et de provoquer un blocage, dans des conditions où chacune d'elles, agissant isolément, n'eût pas produit un tel accident. Cette remarque faite à propos de la quinidine pourrait s'appliquer à la quinine, c'est pourquoi nous la citons ici ; elle s'oppose nettement à l'opinion de MM. Clerc et Pezzi, puisque d'après ces derniers, les corps quiniques tendraient à s'opposer à l'action dromotrope négative de la digitaline, tandis que d'après Hewlett et Sweneey ils la favoriseraient au contraire ; cette divergence de vues tient à ce que les premiers envisagent surtout en l'occurrence, l'action des corps quiniques sur l'excitabilité du vague, alors que les auteurs américains ont en vue celle qu'ils exercent sur les fonctions du myocarde ; l'une et l'autre s'opposent, au point de vue des modifications apportées à la conductibilité auriculoventriculaire, comme nous le dirons à propos de la quinidine.

On voit combien est complexe cette question de l'antagonisme de la quinine et de la digitale. Elle a une

grande importance pratique au point de vue de l'association des deux médicaments dans le traitement des arythmies ; nous y reviendrons dans la partie thérapeutique de cette étude.

8° *Chloroforme.* — MM. Clerc et Pezzi avaient remarqué les premiers que la quinine, chez le chien, en injection intraveineuse à la dose de 2 à 3 centigr. par kilogr., s'oppose nettement à l'effet paralysant exercé par le chloroforme sur le cœur lorsqu'il est introduit dans l'organisme du chien par la même voie.

Sur les conseils de notre maître M. Clerc, nous avons vérifié ce fait par nous-mêmes. Voici les résultats que nous avons observés : dans notre expérience XXVII, chez un chien de 7 kilogr., nous avons injecté 7 c. c. de chloroforme soit 1 c. c. par kilogr., nous n'avons vu apparaître aucune modification du rythme cardiaque. Nous avons fait une nouvelle injection égale à la première ; nous avons observé un ralentissement progressif du cœur avec diminution de l'énergie systolique, mais n'avons pu réussir à produire l'arrêt du cœur.

Nous avons obtenu le même résultat à la fin de l'expérience XXX : 1 c. c. par kilogr. de chloroforme, chez un chien quinisé à 2 centigr. par kilogr., n'a produit aucun effet sur le cœur. Une nouvelle dose de 1 c. c. 1/2 par kilogr. (soit une dose totale de 2 c. c. 1/2) a fait apparaître un ralentissement progressif avec diminution de l'énergie contractile, mais pas d'arrêt du cœur. Dans l'expérience XXXI enfin, nous n'avons pu arrêter le cœur d'un chien très fortement quinisé qu'avec 3 c. c. de chloroforme par kilogr.

Or, chez des chiens normaux non quinisés, nous avons étudié à plusieurs reprises l'action du chloroforme ; nous avons toujours vu celui-ci, en injection intraveineuse, dès la dose de 1/2 c. c., ou au plus de 1 c. c. par kilogr., provoquer un arrêt immédiat du cœur.

Nous reviendrons sur cette question de l'antagonisme des corps de la série quinique et du chloroforme, à propos de la quinidine.

L'action vasculaire de la quinine comprend ses effets sur la pression artérielle et ses effets vaso-moteurs. Les premiers dépendent à la fois de la valeur de l'énergie contractile du myocarde, des variations du calibre des vaisseaux.

Il s'ensuit qu'il est impossible d'étudier les effets de l'alcaloïde sur la pression artérielle sans connaître tout d'abord son action sur les parois vasculaires. Nous verrons plus loin qu'à ce sujet, les opinions classiques étaient très différentes de celles qui nous paraissent actuellement démontrées : les anciens auteurs attribuaient en effet à la quinine des effets vaso-moteurs très importants, qui pour eux jouaient le rôle essentiel dans l'action de l'alcaloïde sur la pression. On sait actuellement au contraire, que cette dernière est uniquement d'origine cardiaque et que le rôle des variations du calibre des vaisseaux y est des plus minimes, pour ne pas dire nul.

Nous étudierons successivement :

1° Les conceptions anciennes touchant l'action vasculaire de la quinine ;

2° La conception actuelle sur ce sujet.

2°

ACTION VASCULAIRE DE LA QUININE

CHAPITRE III

CONCEPTIONS ANCIENNES TOUCHANT L'ACTION VASCULAIRE DE LA QUININE

§ 1. — Action vaso-motrice de la quinine.

Nous abordons ici une question qui a fait l'objet, dans le cours du siècle dernier, d'opinions infiniment diverses et contradictoires. Dans l'ensemble, si un certain nombre d'auteurs refusèrent à la quinine aucune action vaso-motrice et conclurent de leurs recherches qu'elle agissait uniquement sur le cœur (Binz, Bouvier, Lewitzki, Block, Neumann), la plupart des médecins et des physiologistes, en revanche, attribuèrent à cet alcaloïde une action vaso-motrice des plus importantes. Il s'édifia toute une théorie « vaso-motrice » de l'action de la quinine qui prétendait expliquer tous les effets physiologiques de l'alcaloïde, y compris les effets cardiaques, et toutes ses propriétés thérapeutiques. Cette théorie trouva son expression la plus complète dans les articles thé-

rapeutiques de Huchard (*Thérapeutique clinique*) et dans la thèse de Cotard, intitulée *Des applications thérapeutiques de la quinine tirées de ses propriétés vaso-motrices.*

Mais les divergences d'opinion s'établirent rapidement au sujet de la nature de cette action vaso-motrice. Cependant, dans l'ensemble, malgré l'apparente complexité des descriptions, les opinions exprimées par les auteurs peuvent être classées en trois catégories. Les uns attribuèrent à la quinine des propriétés exclusivement vaso-constrictives, les seconds lui attribuèrent des propriétés exclusivement vaso-dilatatrices ; pour les troisièmes, la quinine était vaso-constrictive aux faibles doses, pour devenir vaso-dilatatrice à dose plus élevée.

1° *Théorie de l'action exclusivement vaso-constrictive.*

Elle fut soutenue surtout par C. Cavazzani, par Goyon et par Gübler. G. Cavazzani tira cette conclusion d'expériences faites sur les grenouilles. Ayant injecté sous la peau du dos un certain nombre de gouttes d'une solution de quinine, il observa un ralentissement des mouvements du cœur, et, en examinant au microscope la membrane interdigitale de l'animal en expérience, il constata une vaso-constriction très nette ; puis au bout d'un certain temps il vit le cœur s'arrêter en systole. Il en conclut que la quinine exerce, à toutes les doses, une action vaso-constrictive énergique et que les effets toniques sur le cœur, qui pour lui, comme on l'a vu, sont l'effet cardiaque essentiel de l'alcaloïde, sont dus

à cette action vaso-constrictive, la sténose des vaisseaux pouvant finir par arrêter le cœur.

Goyon, dans sa thèse, admet de même que la quinine exerce à toutes les doses, une action vaso-constrictive énergique, qui tient sous sa dépendance les effets cardiaques qui pour lui aussi sont essentiellement toniques.

Gübler, dans les *Commentaires thérapeutiques du Codex* soutient également que la quinine a un effet essentiellement vaso-constricteur, par excitation du sympathique.

2° *Théorie de l'action exclusivement vaso-dilatatrice.*

Celle-ci fut soutenue surtout par Chirone et par Curci en Italie, par L. Colin en France et par Schraff en Allemagne.

Chirone en fut le plus ardent défenseur. D'après lui, la quinine produit, dès le début de son action, et aux doses les plus faibles où elle a une action physiologique, une vaso-dilatation marquée qui est seule à jouer un rôle dans les modifications de la pression observées. Chirone s'appuie sur l'expérience suivante : il fait à un lapin une injection sous-cutanée de 0 gr. 05 de bisulfate de quinine après avoir coupé tous les troncs nerveux innervant l'oreille : branche de la cinquième paire, branche du plexus cervical, branche du sympathique ; après avoir isolé ainsi l'oreille du lapin de toutes ses connexions nerveuses, il observe une dilatation des vaisseaux de l'oreille après injection de quinine. Il

s'agit donc d'après lui d'un effet vaso-dilatateur qui serait dû exclusivement à une action sur la tunique musculaire des vaisseaux, indépendamment de toute action nerveuse. La même opinion a été soutenue par Curci. D'après cet auteur, la quinine produirait constamment une vaso-dilatation; mais celle-ci serait due à une paralysie partielle du grand sympathique, c'est-à-dire à une action nerveuse, et non à une action directe sur la tunique musculaire des vaisseaux.

L. Colin admet également que la quinine produit des effets essentiellement vaso-dilatateurs. Pour lui, il s'agit également d'une action sédative sur le sympathique.

Enfin Schraff dit avoir observé que chez l'animal, l'injection d'une solution de quinine provoque un abaissement progressif de la tension, bien que les contractions cardiaques conservent leur force ; il en conclut que cette chute de pression ne peut s'expliquer que par un effet vaso-dilatateur qui se produit quelle que soit la dose de quinine injectée.

3° *Théorie de l'action mixte.*

Un certain nombre d'auteurs concilièrent ces deux théories opposées et vinrent soutenir que la quinine a une action vaso-motrice variable suivant les doses. *Elle serait d'abord vaso-constrictive, puis produirait la vaso-dilatation à partir d'une certaine dose.* Cette opinion rallia un grand nombre de suffrages et devint peu à peu classique. Elle fut surtout soutenue par Stiénon en Belgique, par Wild en Angleterre, par Schroff Junior en Allemagne et par Cotard en France.

Stiénon a puissamment contribué à l'établir par une importante série d'expériences méthodiques. Voici, résumée, sa conception de l'action vaso-motrice de la quinine. A petites doses, elle a un *effet vaso-constricteur* par excitation des centres vaso-moteurs, mais dès que son action se prolonge, se répète ou s'accentue, l'excitation des centres vaso-moteurs, suivant une loi générale, fait place à leur paralysie : d'où *vaso-dilatation passive,* due à une paralysie des centres vaso-moteurs d'une part, du tronc et des branches du sympathique d'autre part, et nullement à une action directe sur la tunique musculaire des artères.

Stiénon apporte à l'appui de cette thèse le fait suivant : l'acide carbonique ou le carbonate de soude jouissent de la propriété d'exciter les centres vaso-moteurs et par conséquent de resserrer le calibre des vaisseaux. Or, ils perdent cette propriété chez l'animal quinisé. En effet, alors que, chez le chien normal, l'arrêt de la respiration artificielle, en produisant une accumulation de CO^2 dans le sang, excite le centre vaso-moteur et produit une constriction, celle-ci n'a pas lieu chez le chien quinisé. On observe le même fait à la suite d'une injection intraveineuse de carbonate de soude. De même, après une injection de quinine, on ne peut provoquer les variations du calibre des vaisseaux sous l'influence de l'excitation des nerfs sensitifs, comme normalement.

K.-B. Wild admet, lui aussi, que la quinine produit d'abord une vaso-constriction, puis une vaso-dilatation des vaisseaux à dose plus forte : mais de plus, le contact prolongé d'une solution de quinine avec la paroi d'un

vaisseau produirait au bout d'un certain temps une nouvelle vaso-constriction. Donc, il y aurait à petite dose, vaso-constriction ; puis à dose moyenne, vaso-dilatation ; puis à dose massive, de nouveau vaso-constriction par action locale.

Cotard enfin, dans sa thèse, soutient pour son compte personnel cette théorie de l'action mixte de la quinine sur les vaisseaux après avoir passé en revue tous les travaux sur ce sujet.

Cette théorie de l'action mixte sur les vaisseaux finit par acquérir droit de cité dans les traités classiques. Manquat, par exemple, dans son *Traité de thérapeutique*, écrit que la quinine produit aux faibles doses une vaso-constriction par excitation du sympathique, et à des doses plus élevées une vaso-dilatation par paralysie des nerfs vasculaires et des centres vaso-moteurs.

Telle est, résumée dans ses grandes lignes, la théorie de l'action vaso-motrice de la quinine, à laquelle on accorda, dans le cours du siècle dernier, une telle importance. Mais les recherches plus récentes, et en particulier les expériences faites sur le cœur isolé, ont montré toute l'intensité de l'effet dépresseur de l'alcaloïde sur le myocarde, et ont permis d'établir que la plupart des phénomènes que l'on avait tenté d'expliquer par une action vaso-motrice, notamment la chute de la tension artérielle, étaient dus en réalité à la diminution de l'énergie systolique. Aussi la théorie de l'action vaso-motrice de la quinine qui ne s'appuyait sur aucun fait précis, fut-elle abandonnée peu à peu.

§ 2. — Effets de la quinine sur la pression artérielle.

Rien de plus variable que les diverses opinions émises touchant les effets de la quinine sur la pression artérielle. Cela tient à ce que les auteurs avaient, comme nous l'avons vu, des opinions extrêmement variables tant sur la façon dont la quinine agit sur le cœur que sur la manière dont elle modifie le calibre des vaisseaux ; la pression dépendant de ces deux facteurs, on conçoit combien il put y avoir d'opinions différentes. Cependant ici encore, elles peuvent se classer en trois catégories.

Les uns crurent que la quinine produisait essentiellement une hypertension, les autres lui attribuèrent des effets exclusivement hypotenseurs.

Une troisième théorie enfin fut celle du physiologiste belge Stiénon ; celui-ci, tenant compte à la fois de l'influence dépressive exercée par la quinine sur le myocarde et de ses effets vaso-moteurs différents suivant les doses, admit que l'alcaloïde produit une chute globale de la tension artérielle, mais que la courbe de celle-ci subit des variations en rapport avec ces influences contradictoires.

I. — Théorie de l'action exclusivement hypertensive de la quinine

Elle fut soutenue, comme il est logique, à la fois par les auteurs qui admettaient que la quinine exerce sur le cœur une action tonique, et par ceux qui lui accordaient des propriétés vaso-constrictives.

1° *Parmi les premiers,* citons Jérusalimski et Block en Allemagne, Bochefontaine en France. Cet auteur, qui est le plus chaud défenseur de l'action tonicardiaque de la quinine, a minutieusement décrit les effets de celle-ci sur la pression : chez le chien, en ingestion, élévation immédiate de pression, due à l'excitation réflexe des terminaisons gastriques du vague ; en injections intraveineuses, élévation immédiate de la tension artérielle, qui ne fait place à une chute de celle-ci qu'aux doses massives et toxiques.

2° *Parmi les seconds,* citons Guido Cavazzani qui conclut de ses travaux à une hypertension constante sous l'influence de l'alcaloïde.

Cette théorie de l'action hypertensive de la quinine était en contradiction avec tous les faits et fut très vite abandonnée.

II. — Théorie de l'action exclusivement hypotensive de la quinine

Une seconde opinion fut celle-ci : *la quinine produit une chute de pression immédiate et brutale proportionnelle à la quantité de l'alcaloïde injectée et cette chute de pression dure sans se relever tant que dure l'action de la quinine.*

Cette opinion fut soutenue par les auteurs qui décrivaient un effet uniquement dépresseur sur le cœur, et par ceux qui lui attribuaient un effet vaso-dilatateur constant. La chute de pression pouvait, en effet, suivant les idées de chacun, être considérée comme produite par l'une ou par l'autre cause.

1° *Parmi les premiers,* citons Briquet, qui attribua l'hypotension qu'il avait observée, uniquement à l'action dépressive sur le cœur, et Lewitzki qui admet que, chez le lapin, en injections hypodermiques, la quinine, quelles que soient les doses, produit une chute de la pression artérielle, d'origine purement cardiaque.

2° *Parmi les seconds,* citons Laborde et Chirone. Laborde admettait, nous l'avons vu, que la quinine à dose physiologique augmente l'énergie contractile du myocarde. Or, comme en même temps il observait une chute de la tension, dès le début de l'action de la quinine, il attribua celle-ci à un effet vaso-dilatateur concomitant. Chirone admet qu'il se produit une chute de tension dès le début de l'action de la quinine, chute de tension qui est permanente et qui serait due à la vasodilatation.

Il n'est pas douteux que l'effet hypotenseur soit l'effet essentiel de la quinine produit sur la tension. Mais cette chute de tension ne présente pas une courbe uniforme, et les expérimentateurs observèrent certains faits de réascensions secondaires de celle-ci qui ne pouvaient être expliquées par la théorie précédente. Aussi en vint-on à considérer que dans l'action de la quinine sur la tension, interviennent plusieurs facteurs, les uns cardiaques, les autres vasculaires, qui amènent certaines oscillations de la courbe. Nous arrivons ainsi aux travaux très importants sur ce sujet de L. Stiénon.

III. — Théorie de L. Stiénon

En voici l'essentiel : les effets de la quinine sont sous la dépendance de deux facteurs, l'effet dépresseur exercé par la quinine sur le cœur, et l'effet vasomoteur de la quinine, celui-ci consistant, comme nous l'avons vu, en une vaso-constriction aux faibles doses suivie d'une vaso-dilatation lorsque l'influence de la quinine se prolonge. Deux d'entre eux, la diminution de l'énergie cardiaque et la vaso-dilatation, tendent à faire baisser la pression ; la vaso-constriction au contraire a tendance à l'élever.

Stiénon a démontré cette action complexe de la quinine sur la pression artérielle par des expériences très précises faites sur le lapin et le chien curarisé, en se servant de chlorhydrate neutre de quinine en solution aqueuse injecté dans la jugulaire. La courbe de tension artérielle était inscrite un moyen du kymographe.

Dans ces conditions expérimentales Stiénon a observé les faits suivants : aux doses minimes, par exemple, avec une dose de 0 gr. 006 par kilogramme d'animal, il se produit une chute immédiate de la tension, puis une ascension consécutive, rapide, et la tension remonte à son niveau antérieur. Avec une dose forte de quinine (0 gr. 045 par kilogr.) la chute de pression est immédiate, brutale, mais plus durable. La pression artérielle ne remonte ensuite que lentement, et n'atteint pas son niveau primitif. Enfin, avec une dose massive, la pression tombe à 0 et la mort survient par arrêt du

cœur. Si l'on injecte de petites doses répétées, on observe le même effet au début, qu'avec une dose unique égale à chacune d'elles. Mais l'importance de la chute de pression augmente avec le nombre des injections, et au bout d'un certain nombre d'injections faibles, l'effet produit est le même qu'avec une dose forte. Stiénon a répété les mêmes expériences avec de l'eau distillée pure, mais il n'a pu produire ainsi aucune chute de la tension.

Comment interpréter tout ceci ?

Lors de la première injection (0 gr. 006 par kilogr.) on observe une chute de la pression, due à la dépression exercée sur le myocarde et à la diminution consécutive de l'énergie systolique mais la pression se relève ensuite par suite de la vaso-constriction périphérique que la quinine produit aux petites doses. Lors de la deuxième injection au contraire (0 gr. 045 par kilogr.), l'effet hypotenseur est durable, parce qu'à la diminution de l'énergie systolique s'ajoute l'effet vaso-dilatateur qui a remplacé l'effet vaso-constricteur. L'effet hypotenseur est en définitive avant tout un effet cardiaque ; il traduit la diminution du travail de l'organe.

Stiénon a en effet prouvé l'influence sur la pression artérielle de la diminution de ce travail du cœur, par l'expérience suivante : il produisait une paralysie vasculaire par section de la moelle, puis administrait la quinine. Il vit apparaître une chute de pression qui fut définitive. Dans une expérience complémentaire, pour éliminer totalement l'action des éléments vaso-moteurs, il obtura l'aorte abdominale ; ainsi les vaisseaux situés au-dessus

de l'obturation étaient distendus au maximum et ne pouvaient l'être davantage par action de la quinine sur les fibres musculaires des vaisseaux. Or, dans ces conditions, l'injection de quinine produisit une nouvelle chute de la pression qui ne pouvait être expliquée que par la diminution du travail du cœur sous l'influence de l'alcaloïde.

CHAPITRE IV

CONCEPTION ACTUELLE TOUCHANT L'ACTION VASCULAIRE DE LA QUININE

MM. Clerc et Pezzi ont repris tout récemment l'étude de l'action vasculaire et sont arrivés sur certains points à des précisions intéressantes. Dans l'ensemble, ils ont confirmé les conclusions de Stiénon, mais avec certaines modifications sur lesquelles nous allons insister.

Nous envisagerons ici encore, l'action vaso-motrice de la quinine, puis ses effets sur la pression artérielle.

§ 1. — **Action vaso-motrice de la quinine.**

MM. Clerc et Pezzi, ont repris dans leurs travaux, la question de l'action vaso-motrice de la quinine. Ils ont constaté, par la méthode plethysmographique en évaluant le volume du rein avant et après l'injection, de quinine, qu'il se produit dès l'injection de quinine une *vaso-constriction périphérique*. Ainsi l'injection de 3 c. c. 1 2 de solution de quinine à 1/10 chez un chien de 7 kilogrammes (soit 2 centigr. par kilogr.) provoque une vaso-constriction rénale qui marche de pair avec la diminution caractéristique de la pression artérielle enregistrée au kymographe. Elle est d'origine périphérique, car elle

persiste après une section complète du bulbe, mais surtout, fait très important, elle s'accompagne toujours d'une diminution de la pression sanguine. On voit donc que les recherches de MM. Clerc et Pezzi ont confirmé l'action vaso-constrictive de la quinine, mais ont montré en même temps que cette dernière n'influence nullement la pression artérielle, de sorte qu'il est permis de penser qu'elle est peu marquée, beaucoup moins marquée en tout état de cause, que l'action de l'alcaloïde sur le myocarde. Quant à la vaso-dilatation quinique, elle n'a pas été retrouvée par ces auteurs. Nous avons vu par ailleurs que l'action sédative de la quinine sur l'excitabilité du sympathique est une action réelle, sans doute, mais peu marquée, toujours partielle, et ne paraissant atteindre en tout cas, que les terminaisons intracardiaques de l'appareil accélérateur; il semble peu probable que cette action soit assez marquée pour arriver à diminuer le tonus des vaisseaux et à provoquer l'hypotension.

§ 2. — Effets de la quinine sur la pression artérielle.

MM. Clerc et Pezzi ont cherché également à préciser les effets de la quinine sur la pression artérielle.

Ils ont observé les faits suivants : à la dose de 0 gr. 02 par kilogramme d'animal, il se produit une chute immédiate, brutale de la pression artérielle. Puis au bout de quelques instants, la pression se relève lentement, mais sans jamais atteindre le niveau primitif. Si l'on augmente la dose, la pression tombe bientôt à 0 dès la

fin de l'injection en même temps que le cœur s'arrête en diastole.

Si maintenant nous faisons la synthèse, d'une part des recherches anciennes et en particulier de celles de Stiénon, d'autre part des recherches de MM. Clerc et Pezzi, voici comment, croyons-nous, il faut considérer l'action de la quinine sur la pression artérielle.

1° L'hypotension produite par la quinine est une *hypotension d'origine purement cardiaque* due à l'effet dépresseur de l'alcaloïde sur le myocarde et à la diminution de la force d'impulsion systolique qui en résulte.

2° Quelle est au juste l'importance de l'action vasomotrice de la quinine ?

Elle est *minime* et se résout, en définitive, à bien peu de chose. La quinine envisagée au point de vue de son action sur l'appareil circulatoire, est essentiellement un dépresseur et même, dans certaines conditions, un paralysant. Le seul effet vaso-moteur certain qu'elle produise est une vaso-constriction périphérique. Il s'agit là, selon toute vraisemblance, d'une action purement locale et qui se fait sentir directement sur les parois vasculaires ; elle se produit dès la première injection, mais sans parvenir à s'opposer à la chute de tension qui suit immédiatement celle-ci. C'est donc la diminution de l'énergie systolique du myocarde qui joue le rôle essentiel dans cette chute de tension. Tout au plus la vaso-constriction périphérique intervient-elle pour produire la réascension secondaire de la courbe ; celle-ci d'ail-

leurs reste toujours fort incomplète et n'atteint jamais le niveau primitif.

Quant à l'action vaso-dilatatrice de la quinine, existe-t-elle en réalité ? Le fait n'est rien moins que certain. Elle ne pourrait être due qu'à une influence paralysante de la quinine sur le sympathique ; or, nous avons vu précédemment que la quinine agit fort peu sur le sympathique, et n'agit, en tout cas, que sur ses terminaisons intracardiaques ; il est donc fort peu probable que son action paralysante sur celui-ci soit suffisante pour parvenir à provoquer une vaso-dilatation passive. Cet effet n'a pas été retrouvé par MM. Clerc et Pezzi ; en tout cas il ne ferait que s'ajouter à l'effet dépresseur de l'alcaloïde sur le myocarde pour accentuer l'hypotension. Celle-ci reste essentiellement, en définitive, une hypotension d'origine cardiaque.

II

QUINIDINE

1°

ACTION CARDIAQUE DE LA QUINIDINE

CHAPITRE V

EXPOSÉ DES TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX ANTÉRIEURS

L'étude expérimentale de la quinidine au point de vue de son action cardiovasculaire est, nous l'avons vu, de date toute récente. Avant la période contemporaine, les auteurs tels que Santesson, Fredericq et Terroine, qui l'ont étudié en même temps que les autres alcaloïdes du quinquina, notèrent son action dépressive. Santesson nota même son action régulatrice.

Mais ces différents observateurs déclarèrent la quinidine moins active sur le cœur que la quinine. Nous verrons plus loin que nos propres expériences nous ont conduit à des conclusions toutes différentes du moins avec les échantillons de quinidine que nous avons utilisés.

Tel était l'état de la question lorsque Frey vint affirmer l'efficacité thérapeutique de la quinidine dans

l'arythmie complète. C'est alors que parurent en Allemagne les travaux expérimentaux de Schott (1919), de Hoffmann (1920), de Boden et Neukirch (1921) qui précisèrent l'action de la quinidine sur le cœur des différents animaux.

Schott fit des recherches sur le cœur *in situ* du marsouin. Il employait la méthode électrocardiographique. A cet effet, il plaçait deux électrodes, l'une au niveau de la musculature du cou, l'autre dans l'anus, et recueillait des tracés, avant et après une injection de quinidine sous la peau de l'abdomen.

Hoffmann expérimenta sur des cœurs isolés, et se servit comme liquide de perfusion, du liquide de Locke. Il plaçait une serre-fine sur l'oreillette droite, et mettait cette serre-fine en communication avec un style dont les variations s'inscrivaient sur un cylindre. D'autre part, il plaçait deux électrodes en forme d'aiguille, fichés dans la paroi de l'oreillette, afin d'exciter électriquement celle-ci. Il étudia les effets d'une dilution étendue de quinidine dans le liquide de Locke, à raison de 0 gr. 02 °/₀₀.

Boden et Neukirch firent leurs expériences sur des cœurs isolés de lapins et de fœtus humains, 9 cœurs de lapins et 2 cœurs de fœtus de 7 à 8 mois. Le cœur isolé était plongé dans un bassin de verre rempli d'un liquide rappelant par sa composition le liquide de Ringer-Locke, et dans lequel plongeaient deux électrodes de platine réunies à un galvanomètre à corde. L'expérience a montré en effet à ces auteurs que si l'on fait battre un cœur isolé dans un tel milieu, avec un semblable

dispositif, on obtient au niveau du galvanomètre des variations que l'on peut enregistrer, et qui donnent un tracé identique à celui de l'électrocardiogramme du cœur *in situ* ; Boden et Neukirch, qui ont mis au point cette méthode particulière d'étude physiologique du cœur isolé, lui ont donné le nom de « Méthode de Dérivation fluide » (*Fluide Ableitungs methode*).

Dans ces conditions techniques ils étudièrent les effets d'une dilution de quinidine dans le liquide de Locke égale à 0 gr. 01 ou à 0 gr. 02 °/₀₀.

Tout récemment, (fin 1921), de nouvelles recherches expérimentales ont contribué à préciser la question.

Trois physiologistes argentins, Arrillaga, Waldorp et Gruglielmetti ont observé au moyen de tracés mécaniques et électrocardiographiques, les effets de l'injection intraveineuse de sulfate de quinidine sur le cœur du chien et de grenouille *in situ*, ainsi que les effets du contact direct d'une solution de quinidine sur la chronaxie du cœur isolé de grenouille. En Angleterre, T. Lewis vient de publier les résultats d'une série d'expériences très minutieuses, faites en vue d'élucider l'action de la quinidine sur le myocarde et sur le nerf vague. Elles ont porté sur des chiens, et l'étude de l'action de la quinidine fut faite au moyen de l'électrocardiographie. A cet effet, Lewis mit l'électrocardiographe en rapport, d'une part avec des électrodes placées au niveau des membres antérieur droit et postérieur gauche de l'animal ; d'autre part avec des électrodes placées sur l'auricule mis à nu ; les premières lui servirent à étudier les variations électriques du rythme cardiaque total ; les secondes, la con-

duction intra-auriculaire et la durée de la période réfractaire du niveau de l'oreillette. Enfin une troisième paire d'électrodes, placées directement sur l'oreillette et en rapport avec un appareil producteur de courant faradique, permettait d'exciter électriquement celle-ci. Lewis a utilisé une solution de quinidine diluée dans du sérum physiologique, et dosée à raison de 0 gr. 10 de sulfate de quinidine pour 30 cc. de sérum. Les injections furent faites dans la veine saphène du chien. Le physiologiste anglais a pu observer ainsi l'action du sulfate de quinidine sur le rythme normal d'un cœur d'une part, et d'autre part sur le rythme anormal dû à l'excitation électrique du myocarde. Parmi les chiens en expériences, un certain nombre furent atropinisés en vue de supprimer l'activité fonctionnelle de l'appareil inhibiteur. Le travail de Lewis est certainement le travail expérimental le plus important paru sur l'action cardiaque de la quinidine et nous y ferons de larges emprunts lorsque nous essaierons de préciser cette dernière dans une étude critique d'ensemble. Lewis vient de faire paraître tout récemment une série de recherches sur l'action de certains médicaments sur la fibrillation : il y reprend entre autres la question de l'action des corps de la série quinique sur celle-ci.

Nous renvoyons d'autre part le lecteur au mémoire important de Jackson, Friedländer et Lawrence, de Saint-Louis (États-Unis) qui nous est parvenu au moment où ce travail était sous presse et dont les conclusions s'opposent aux nôtres sur un certain nombre de points.

CHAPITRE VI

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nous avons cherché de notre côté, dans un certain nombre d'expériences, à préciser sur certains points l'action cardiaque de la quinidine. Ces expériences furent exécutées au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, sous la direction de notre maître M. le professeur agrégé A. Clerc.

§ 1. — Manuel opératoire.

Nous avons constamment employé la méthode de la suspension de Engelmann déjà employée dans leurs expériences sur la quinine par MM. Clerc et Pezzi.

Le produit employé fut du sulfate de quinidine en solution aqueuse à 1 p. 110, qui fut aimablement mise à notre disposition par le laboratoire Nativelle.

§ 2. — Description des expériences.

Nos expériences peuvent être divisées en quatre groupes :

1° *Etude de l'action isolée de la quinidine :*

a) *Sur le rythme et l'énergie des contractions cardiaques normales ;*

b) *Sur le vague ;*

c) *Sur le sympathique.*

2° *Etude de l'action de la quinidine sur les arythmies provoquées par les injections intraveineuses de certaines substances toxiques :*

a) *Nicotine ;*

b) *Chlorure de strontium ;*

c) *Ouabaïne.*

3° *Etude de l'action de la quinidine sur les effets de l'injection intraveineuse de chloroforme.*

I. — Etude de l'action isolée de la quinidine

1° *Etude d'ensemble.*

Nos premières recherches ont eu pour but de faire une étude d'ensemble de l'action de la quinidine à différentes doses, sur le rythme et l'énergie des contractions cardiaques et sur le nerf vague, plus facilement accessible que le sympathique.

A cet effet, nous nous sommes efforcés tout d'abord de déterminer quelle est, chez le chien, la dose proprement physiologique de sulfate de quinidine, c'est-à-dire la dose minima nécessaire et suffisante pour obtenir l'effet physiologique le plus proche des effets thérapeutiques, tout en évitant l'effet toxique. Ce fut le but de nos trois premières expériences, qui furent des expériences d'orientation.

Expérience I. — 24 octobre 1921. — Chien : 20 kgr. 500, Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

17 h. 05 — Injection intraveineuse de sulfate de quinidine : 0 gr. 40, soit *deux centigrammes par kilog d'animal.*

Ralentissement immédiat et affaiblissement rapide des contractions.

Vague devenu totalement inexcitable.

17 h. 12. — Arrêt du cœur en diastole.

On voit qu'en injectant 2 centigr. par kilogr. d'animal d'emblée, nous avons obtenu un effet nettement toxique : aussitôt après l'injection, ralentissement et affaiblissement rapide des contractions, puis arrêt du cœur en diastole au bout de quelques minutes.

Le vague en même temps était devenu totalement inexcitable.

Nous avons été amené, dans les expériences suivantes, à diminuer la dose totale de quinidine injectée. En même temps, nous avons *fractionné les doses,* espérant qu'ainsi nous obtiendrions un effet moins brutal. Ce fut le but de l'expérience que voici :

Expérience II. — 28 octobre 1921. — Chien : 12 kgr. 500. Chloralosé.

Mise à nu du cœur qui est relié, oreillette d'une part, ventricule d'autre part, au polygraphe de Marey. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu. Prise d'un tracé cardiaque normal. Seuil d'excitation du vague : n° 10 du chariot de Gaiffe.

16 h. 50. — Injection intraveineuse de 0 gr. 09 de sulfate de quinidine (*3/4 de centigr. par kilogr.*). Pas de modification du tracé.

Seuil de l'excitation du vague : n° 5 du chariot de Gaiffe.

16 h. 53. — Injection intraveineuse de 0 gr. 09 de sulfate de quinidine (*3/4 de centigr. par kilogr. ; dose totale : 1 centigr. 1/2 par kilogr.*). Affaiblissement et ralentissement progressif des contractions. Allongement de l'espace As. Vs. (intervalle entre l'onde auriculaire et l'onde ventriculaire) constaté par un tracé pris à grande vitesse.

Vague devenu totalement inexcitable même en repoussant la bobine secondaire du chariot de Gaiffe jusqu'à 0.

17 h. 10. — Les contractions qui sont devenues de plus en plus faibles et lentes, cessent au niveau des oreillettes. Les ventricules battent très faiblement à raison de 28 contractions par minute.

17 h. 30. — Il persiste encore des contractions très faibles, à peine perceptibles, des ventricules, tandis que les oreillettes ne battent plus. L'expérience est arrêtée.

Dans cette expérience, nous avons injecté en tout 0 gr. 18 de sulfate de quinidine pour un chien de 12 kilogr., c'est-à-dire 1 centigr. 1/2 par kilogr. d'animal, et l'injection a été faite en deux fois.

Avec 0 gr. 09, nous n'avons pas obtenu de grande modification du rythme, cependant l'étude attentive du tracé nous montre une légère augmentation de l'amplitude des contractions jointe à une légère accélération du pouls aussitôt après l'injection. En même temps,

l'excitabilité du vague diminuait de moitié (le seuil d'excitabilité passait de 10 à 5).

Avec la 2e injection de 0 gr. 09, nous avons obtenu un effet inverse, apparaissant aussitôt après l'injection : ralentissement et affaiblissement des contractions, comparable à celui de l'expérience n° I, et aboutissant rapidement à l'arrêt du cœur en diastole : arrêt de l'oreillette d'abord, du ventricule ensuite.

La dose de 1 centigr. 1/2 par kilogr., injectée en deux fois mais *par doses très rapprochées* (3 minutes entre les 2 injections) provoquait donc encore des effets toxiques. Cependant cette dose nous paraissant réellement faible, nous l'avons employée de nouveau dans une 3e expérience, mais en espaçant davantage les deux injections successives.

Expérience III. — 9 novembre 1921. — Chien : 11 kilogr. Chloralosé.

Prise de tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

15 h. 30. — Tracé avant la quinidine. Seuil de l'excitation du vague à 5 du chariot de Gaiffe.

15 h. 40. — Injection de 0 gr. 09 de sulfate de quinidine (*3/4 de centigr. par kilogr.*). Augmentation de la fréquence du rythme. Augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires. Diminution de l'amplitude des contractions ventriculaires.

Vague totalement inexcitable au chariot de Gaiffe. *On attend vingt minutes pour faire une nouvelle injection.*

16 heures. — Injection de 0 gr. 10 de sulfate de quinidine (*3/4 de centigr. par kilogr.*). Léger ralentissement et légère

diminution de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires.

16 h. 15. — Injection intraveineuse de 0 gr. 18 de sulfate de quinidine (*dose totale de quinidine injectée : 0 gr. 09 + 0 gr. 10 + 0 gr. 18 = 0 gr. 37, soit 0 gr. 03 par kilogr.*). Diminution considérable de la fréquence et de l'ampleur des contractions. Mais pas de tendance à l'arrêt du cœur.

17 heures. — On est obligé d'arrêter la respiration artificielle pour tuer l'animal et terminer l'expérience.

Cette expérience est fort instructive à différents égards. Nous voyons en effet qu'après avoir injecté 0 gr. 09 de quinidine chez un chien de 11 kilogr., c'est-à-dire moins de 1 centigr. par kilogr. d'animal, nous avons obtenu une accélération du rythme avec augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires. Dès ce moment le vague était totalement inexcitable. Nous avons attendu *vingt minutes* avant d'injecter de nouveau 0 gr. 09 de façon à compléter la dose injectée à 1 centigr. 1/2 par kilogr. Nous avons constaté alors qu'au contraire de ce qui s'était passé dans l'expérience précédente, la nouvelle injection n'amenait qu'une modification minime du rythme par rapport à la première.

Un quart d'heure après, une injection de quinidine égale à la somme des deux premières (ce qui porte la dose totale injectée à *0 gr. 03 par kilogr.*) amena un ralentissement du rythme avec diminution de l'ampleur des contractions, mais ce phénomène ne suivit pas la marche progressive qu'il avait présentée dans les expériences I et II. Le cœur continua à battre, quoique fai-

blement et lentement il est vrai, et l'on fut obligé de tuer le chien par arrêt de la respiration artificielle.

Cette expérience nous prouve une fois de plus que le fractionnement des doses à intervalles espacés, amène une accoutumance rapide du cœur à l'action de l'alcaloïde, une véritable tachyphylaxie. Le cœur peut ainsi supporter une dose qui serait sûrement mortelle si elle était injectée en une seule fois. C'est là un fait de physiologie générale bien connue par ailleurs, qu'il nous a été donné de vérifier avec la quinidine.

En résumé, nous pouvons conclure de cette première série d'expériences que, chez le chien, la dose de sulfate de quinidine qu'il faut injecter par voie intraveineuse pour obtenir, dans une expérience donnée, des effets physiologiques sans effets toxiques, varie de 1 cgr. 1/2 à 2 centigr. et même 3 centigr. par kilogr., *à condition de fractionner les doses à intervalles suffisamment espacés et de ne dépasser, en aucun cas, pour la 1re injection, la dose de 1 centigr. par kilogr.* A cette dose initiale de 1 centigr. par kilogr., on obtient d'une façon constante, une diminution ou une suppression de l'excitabilité faradique du vague, coïncidant fréquemment avec une accélération du rythme et une légère augmentation de l'amplitude des battements cardiaques.

A la dose de 1 centigr. 1/2 ou de 2 centigr. suivant que la 2e injection est plus ou moins éloignée de la 1re, on obtient un ralentissement marqué du rythme avec diminution de l'amplitude des contractions. Mais, si les doses ont été suffisamment fractionnées, et l'intervalle entre les injections suffisamment long, le rythme

cardiaque se maintient longtemps avec ces nouveaux caractères et l'on n'observe pas le collapsus.

2° *Etude de l'action de la quinidine sur l'excitabilité du vague et du sympathique.*

A. — **Etude de l'action sur le vague.**

Celle-ci a été faite dans les expériences I, II et III décrites ci-dessus. Nous n'y reviendrons pas. Rappelons qu'aux doses employées, le vague a été constamment trouvé hypoexcitable ou inexcitable au courant faradique.

B. — **Etude de l'action sur le sympathique.**

L'étude de l'action isolée de la quinidine sur le sympathique a fait l'objet de deux expériences. Nous avons employé la technique d'excitation du ganglion par voie antérieure déjà décrite par nous à propos de nos expériences sur la quinine (p.).

L'excitation du sympathique fut faite au niveau de l'anse de Vieussens, au moyen du chariot de Gaiffe, avant et après l'injection de sulfate de quinidine.

Expérience XXIV. — 16 mars 1922. — Chien : 7 kilogr. Chloralosé. Isolement du ganglion étoilé. Prise de tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

16 h. 50. — Tracé initial.

16 h. 52. — Excitation du sympathique au chariot de Gaiffe. Seuil de l'excitation : 5.

16 h. 55. — Excitation du sympathique au chariot de Gaiffe : accélération et augmentation d'amplitude des contractions très marquées.

17 h. 5. — Injection intraveineuse de 0 gr. 08 de sulfate de quinidine (soit *un peu plus de 1 centigr. par kilogr. d'animal*). Ralentissement et diminution de l'amplitude des contractions.

17 h. 8. — Excitation du sympathique à 5. Même effet qu'avant l'injection de quinidine.

17 h. 15. — Injection intraveineuse de 0 gr. 06 de sulfate de quinidine (dose totale de quinidine injectée : *2 centigr. par kilogr.*). Nouveau ralentissement avec diminution de l'amplitude des contractions.

17 h. 16. — Excitation du sympathique à 5. On ne constate plus d'accélération, mais l'augmentation de l'amplitude des contractions persiste aussi marquée qu'au début de l'expérience.

Cette expérience nous montre que la quinidine *à la dose de 1 et de 2 centigr. par kilogr. d'animal, chez le chien, respecte l'excitabilité du sympathique.* Lorsque la quinidine est injectée à la dose de 1 centigr. par kilogr., l'excitabilité du sympathique reste absolument intacte. Si la dose injectée atteint 2 centigr. par kilogr., l'excitabilité est un peu diminuée. L'accélération ne se produit plus, mais l'augmentation de l'amplitude des contractions persiste aussi marquée que chez le chien non quinidisé.

En opposition avec cet effet de la quinidine sur le sympathique, nous avons vu dans les expériences précédentes (I, II et III) que la quinidine à la dose de 1 centigr. par kilogr. diminue déjà fortement l'excitabi-

lité du vague, et qu'à la dose de 1 centigr. 1/2 à 2 centigr. par kilogr. elle la supprime complètement. Il ressort donc déjà de l'étude comparative de ces différentes expériences, qu'il existe une action différente de la quinidine sur l'appareil inhibiteur et accélérateur.

Mais le fait ne pouvait être tenu pour démontrer que si nous recherchions, chez le même animal, l'action simultanée de la quinidine sur l'excitabilité de ceux-ci. C'est ce que nous avons fait dans les deux expériences que nous décrivons ci-dessous.

C. — **Etude de l'action simultanée sur le vague et sur le sympathique.**

Expérience XXV. — 25 mars 1922. — Chien : 9 kilogr. 500. Chloralosé. Mise à nu du ganglion étoilé gauche suivant la technique décrite plus haut. Isolement du vague du côté droit dans la région cervicale. Suspension du cœur suivant la méthode de Engelmann, et prise de tracés auriculaire et ventriculaire.

3 h. 55. — Tracé initial.

3 h. 58. — Excitation du sympathique.

Seuil de l'excitabilité : 9 au chariot de Gaiffe.

4 h. 2. — Excitation du vague.

Seuil de l'excitation du vague pour obtenir l'arrêt complet du cœur : 12 au chariot de Gaiffe.

4 h. 10. — Injection intraveineuse de 0 gr. 10 (*1 centigr. par kilogr.*) de sulfate de quinidine. Après une phase de dépression brusque et passagère de l'oreillette, on constate une

accélération légère avec augmentation de l'amplitude des contractions.

4 h. 11. — Excitation du sympathique à 9 au chariot de Gaiffe. Accélération et augmentation d'amplitude très marquées ; on constate exactement le même effet qu'avant l'injection de quinidine.

4 h. 12. — Excitation du vague à 12. On constate un ralentissement, mais pas d'arrêt du cœur. Celui-ci n'est obtenu qu'en plaçant l'index à la division 6. L'excitabilité faradique apparaît donc diminuée de moitié.

4 h. 17. — Deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 10 de sulfate de quinidine (soit *injection en deux fois de 0 gr. 20, c'est-à-dire 2 centigr. par kilogr.*). On observe une diminution nette de l'amplitude des contractions avec ralentissement du rythme.

4 h. 22. — Excitation du sympathique à 9 au chariot de Gaiffe, accélération peu marquée, mais augmentation de l'amplitude des contractions égale à celle qui avait été observée avant l'injection de quinidine.

4 h. 24. — Excitation du vague à 12, ralentissement du cœur mais sans arrêt. Il est impossible d'obtenir l'arrêt du cœur même en augmentant le courant de la bobine jusqu'au maximum. L'excitabilité du vague est donc fortement diminuée.

La fin de l'expérience a été consacrée à l'étude de l'action de la nicotine et du chloroforme sur le cœur quinidinisé ; nous la décrirons dans les prochains paragraphes.

Expérience XXVI. — 31 mars 1922. — Chien : 7 kilogr. Chloralosé. Prise de tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

18 heures. — Tracé initial.

18 h. 5. — Excitation du sympathique. Seuil de l'excitabilité : à 8 au chariot de Gaiffe. Effet positif très net (accélération, augmentation d'amplitude).

18 h. 7. — Excitation du vague. Seuil de l'excitabilité : à 13 au chariot de Gaiffe, arrêt du cœur.

18 h. 10. — Injection intraveineuse de 0 gr. 10 de sulfate de quinidine (soit *1 centigr. 1/2 par kilogr.*). Ralentissement et diminution de l'amplitude des contractions.

18 h. 13. — Excitation du sympathique à 8 au chariot de Gaiffe. Effet absolument identique à celui qui avait été obtenu avant l'injection de sulfate de quinidine.

18 h. 15. — Excitation du vague à 13. Ralentissement du cœur, mais sans arrêt. Celui-ci n'est obtenu qu'en repoussant la bobine jusqu'à la division 6.

18 h. 25. — Injection intraveineuse de 0 gr. 04 de sulfate de quinidine (*dose totale injectée : 0 gr. 14, soit 2 centigr. par kilogr.*).

Accentuation du ralentissement et de la diminution d'amplitude des contractions.

18 h. 28. — Excitation du sympathique à 8. On n'observe plus d'accélération, mais l'augmentation d'amplitude des contractions persiste aussi marquée qu'avant l'injection de quinidine.

18 h. 30. — Excitation du vague à 13. Aucune variation du rythme. En poussant la bobine on finit par obtenir un léger ralentissement, mais il est impossible d'obtenir l'arrêt du cœur, même en repoussant la bobine jusqu'à 0.

La fin de cette expérience a été consacrée à l'étude de l'action de l'injection intraveineuse d'ouabaïne sur le cœur préalablement quinidinisé (voir p.).

Elle confirme, ainsi que la précédente, nos observations antérieures : la quinidine diminue ou supprime, dès le début de son action, l'excitabilité faradique du vague, alors qu'elle laisse à peu près intacte, même à la dose de 2 centigr. par kilogr., l'excitabilité faradique du sympathique.

II. — Etude de l'action de l'injection intraveineuse de sulfate de quinidine sur les arythmies provoquées d'ordre toxique

Après avoir recherché les effets de la quinidine sur le cœur du chien, nous avons voulu aller plus loin et démontrer expérimentalement l'action régulatrice de cet alcaloïde sur les arythmies ; en d'autres termes son rôle de modérateur de l'hyperexcitabilité cardiaque.

Pour cela, sur les conseils de notre maître M. le professeur agrégé A. Clerc, nous avons employé la méthode qui lui avait déjà servi lorsqu'il avait étudié l'action correspondante de la quinine : provoquer chez le chien divers types d'arythmies par injection intraveineuse de certaines substances et observer si la quinidine est capable de supprimer ou d'atténuer ces arythmies.

Nous nous sommes adressés, dans ce dessein, à différents corps capables de provoquer, chez le chien, en injection intraveineuse, soit une crise de tachycardie, soit des extrasystoles, soit de la fibrillation auriculaire. Nous avons utilisé successivement la nicotine et le chlorure de strontium, à l'exemple de ce qu'avaient fait MM. Clerc et Pezzi pour la quinine, puis nous avons

cherché à réaliser des expériences semblables avec l'ouabaïne.

1° *Etude de l'action de la quinidine sur les troubles du rythme cardiaque provoqués par l'injection intraveineuse de nicotine.*

Nos premières expériences dans cet ordre d'idées ont porté sur la nicotine. Nous avons vu précédemment, que l'injection intraveineuse de celle-ci provoque une crise d'arythmie transitoire dont nous avons rappelé déjà les caractères. Il nous suffira de signaler ici, une fois de plus, que cette crise d'arythmie comporte deux phases bien distinctes : une phase d'arrêt brusque du cœur, suivie de contractions très énergiques et espacées, alternant avec de courtes périodes de fibrillation auriculaire ; une deuxième phase de tachycardie régulière où l'on observe une accélération considérable du rythme s'accompagnant d'une augmentation très marquée de l'amplitude des battements cardiaques. Cette crise d'arythmie nicotinique, évoluant ainsi en deux phases, est passagère, durant quelques minutes seulement, et l'on voit reparaître au bout de ce temps le rythme normal, avec les mêmes caractères qu'avant l'injection de l'alcaloïde.

Nous nous sommes demandé tout d'abord si l'on verrait apparaître la crise d'arythmie nicotinique typique chez le chien au préalable quinidisé. Nous avons réalisé à cet effet l'expérience suivante :

Expérience IV. — 17 novembre 1921. — Chien : 16 kilogr. 500. Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu. Tracé normal. Seuil de l'excitation du vague : division 5 du chariot de Gaiffe.

17 h. 30. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 18 de sulfate de quinidine* (un peu plus de 1 centigr. par kilogr.). Diminution de l'amplitude des contractions et ralentissement.

18 h. 42. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 09 de sulfate de quinidine* (*dose totale : 0 gr. 18 + 0 gr. 09 = 0 gr. 27, soit 1 centigr. 3/4 par kilogr.*).

17 h. 44. — *Injection intraveineuse de 1 cc. 6 de la solution de nicotine au millième* (*soit 1 milligr. de nicotine c'est-à-dire 1/10 de milligr. par kilogr. d'animal*).

Pas d'arrêt du cœur. Pas de fibrillation auriculaire.

17 h. 46. — Tachycardie semblable à celle qu'on observe chez le chien normal.

17 h. 48. — Reprise du rythme normal.

17 h. 53. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 14 de sulfate de quinidine*. Ralentissement et affaiblissement considérable de la force des contractions (*dose totale de quinidine : 0 gr. 18 + 0 gr. 09 + 0 gr. 14 = 0 gr. 41, soit 2 centigr. 1/2 par kilogr.*).

17 h. 57. — Injection de 6 c. c. 4 de la solution de nicotine au millième (soit 6 milligr. 4 de nicotine, c'est-à-dire *1/10 de milligr. par kilogr.* Pas d'arrêt du cœur ni de fibrillation auriculaire.

17 h. 59. — Tachycardie semblable à celle qui est observée chez le chien normal.

18 h. — Reprise des contractions faibles et lentes.

18 h. 3. — Arrêt du cœur sans fibrillation.

Expérience VI. — Chien de 8 kilogr. 200 chloralosé.

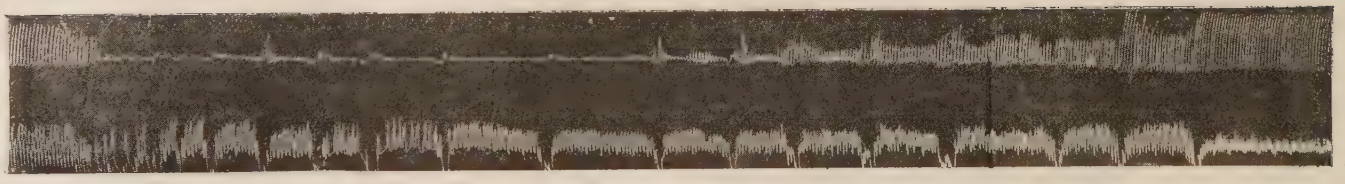


Fig. 7. — Injection intra-veineuse de 1 milligramme de nicotine chez le chien non quinidisé. On voit nettement les deux phases de l'arythmie nicotinique : 1° Arrêt du cœur et fibrillation auriculaire ; 2° Tachycardie, la nicotine a été injectée tout à fait au début du tracé, à gauche.

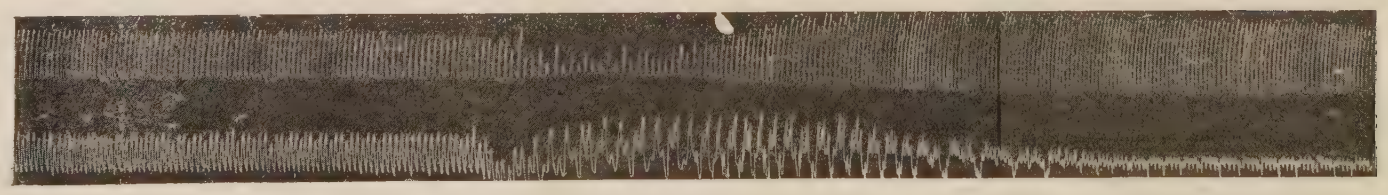


Fig. 8. — Nouvelle injection de 1 milligramme de nicotine, le chien ayant reçu 0 gr. 09 de sulfate de quinidine (1 centigr. par kilog) d'injection intra-veineuse On n'observe pas la phase d'arrêt du cœur et de fibrillation auriculaire, au contraire, la phase de tachycardie apparaît comme précédemment.

Nous voyons déjà dans l'expérience ci-dessus que la fibrillation auriculaire qui s'observe habituellement dans l'arythmie nicotinique n'est pas apparue chez notre chien quinidisé. Seule est apparue la phase de tachycardie.

Mais nous n'avons pas trouvé cette expérience assez rigoureuse : en effet, nous n'avions pas la certitude que notre crise d'arythmie serait apparue si le chien n'avait pas été quinidisé. Nous avons pensé qu'il serait infiniment plus probant de provoquer une crise semblable chez un chien intact, d'injecter ensuite, une fois celle-ci terminée, une dose physiologique de quinidine, de faire suivre celle-ci, à un intervalle assez éloigné d'une nouvelle dose de nicotine égale à la première, et d'observer si la crise d'arythmie se reproduirait. Ce fut le plan de l'expérience suivante :

Expérience VI. — 19 novembre 1921. — Chien : 8 kilogr. 200. Chloralosé.

Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu. Tracé normal. Seuil de l'excitation du vague à 13.

15 h. 58. — *Injection intraveineuse de 1 c. c. de solution de nicotine au millième, soit 0 gr. 001 de nicotine (un peu plus de 1/10 de milligr. par kilogr.)* (fig. 7).

Arrêt du cœur et fibrillation de l'oreillette.

16 heures. — Tachycardie avec augmentation d'amplitude.

16 h. 2. — Action de la nicotine terminée. Retour aux contractions normales.

16 h. 13. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 09 de sulfate de quinidine* (soit *1 centigr. par kilogr.*).

16 h. 14. — Ralentissement et affaiblissement léger des contractions. Vague inexcitable à 13.

16 h. 27. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 001 de nicotine* (fig. 8).

16 h. 29. — Pas de fibrillation auriculaire ni d'arrêt du cœur. Persistance de la phase de tachycardie.

16 h. 36. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 002 de nicotine* (2 c. c. de la solution au millième), soit plus de 2/10 de milligr. par kilogr. Pas de fibrillation auriculaire, ni d'arrêt du cœur. Persistance de la phase de tachycardie.

16 h. 45. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 02 de nicotine* (2 c. c. de la solution à 1 °/₀ : *plus de 2/10 de milligr. par kilogr.*). Dose totale de nicotine injectée après la quinidine : *plus de 1/2 milligr. par kilogr.* Aucun vestige de la phase d'arrêt du cœur et de fibrillation auriculaire. Au contraire, on voit persister sous une forme atténuée la phase de tachycardie : accélération modérée du rythme, mais augmentation de la force des contractions aussi marquée que lors de la première injection de nicotine.

Si nous voulons résumer cette expérience, nous voyons que chez un chien non quinidisé, pesant 8 kilogr., avec 1 milligramme de nicotine en injection intraveineuse, nous avons obtenu un effet très net : en premier lieu une phase d'arrêt du cœur, puis de fibrillation auriculaire, s'accompagnant de contractions irrégulières des ventricules, en second lieu tachycardie auriculoventriculaire ; enfin après quelques minutes, un retour au rythme normal. Après injection intraveineuse d'une dose de quinidine égale à 1 centigr. par kilogr., une quan-

tité de nicotine égale à la première n'a pas provoqué de fibrillation auriculaire, mais seulement de la tachycardie avec augmentation de l'amplitude des contractions, et sans irrégularités. Une nouvelle injection de 2 milligrammes de nicotine n'a pas réussi davantage à produire la fibrillation. Nous avons alors injecté 2 centigrammes de nicotine, c'est-à-dire une dose qui, chez le chien normal du poids de l'animal d'expérience, produirait des effets extrêmement violents ; nous avons constaté, pendant la période correspondant à la phase de fibrillation, la persistance d'un rythme absolument normal, et au contraire une conservation relative de la première phase de tachycardie.

Nous avons repris l'action de la nicotine sur le cœur quinidisé dans la deuxième partie de l'expérience XXV.

Expérience XXV (voir ci-dessus pour le début de l'expérience). — 16 h. 27. — Le chien (9 kilogr. 500) ayant reçu en deux fois 0 gr. 20 de quinidine, soit *2 centigr. par kilogr.*, on injecte à 16 h. 27, 1 milligr. de nicotine (1 centimètre cube de solution aqueuse de nicotine à 1 p. 1000) soit *1/10 de milligr. par kilogr.* On constate au bout d'une demi minute environ un ralentissement marqué, mais *sans fibrillation auriculaire*, puis on assiste à l'établissement de la phase de tachycardie avec augmentation de l'amplitude des contractions, aussi marquée que chez le chien non quinidisé.

16 h. 40. — Nouvelle injection intraveineuse de 0 gr. 10 de quinidine (ce qui porte la dose totale injectée à 0 gr. 30, c'est-à-dire à *3 centigr. par kilogr.*). Ralentissement et diminution d'amplitude des contractions.

16 h. 42. — Nouvelle injection de *1 milligr. de nicotine.* On n'observe aucun ralentissement. Le rythme cardiaque ne varie pas pendant le temps où devrait se produire normalement la fibrillation auriculaire. Puis on voit apparaître la phase d'accélération avec augmentation de l'amplitude des contractions, aussi marquée que chez le chien non quinidisé.

Comment interpréter ces trois expériences ?

Il nous faut, pour pouvoir le faire, connaître le mécanisme de l'action de la nicotine sur le cœur des mammifères, action qui a été précisée par les recherches de MM. Clerc et Pezzi, tant sur le cœur isolé que sur le cœur du chien *in situ*. Cette question a été traitée par nous dans la partie de ce travail consacrée à la quinine (voir p. 75). Contentons-nous de rappeler ici que la nicotine commence par exciter l'appareil inhibiteur : d'où l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire. Puis, dans une deuxième phase elle produit une excitation de l'appareil accélérateur, provoquant ainsi la tachycardie avec augmentation de l'amplitude des contractions. Il semble qu'elle agisse peu sur le myocarde lui-même, ce qui explique le caractère fugace des phénomènes observés. Il sera donc possible à une substance antagoniste de supprimer ses effets par le rythme cardiaque en neutralisant son influence sur le vague et sur le sympathique, c'est-à-dire en diminuant ou en supprimant l'excitabilité de ceux-ci.

Or, nos expériences précédentes nous ont appris que la quinidine à toutes les doses rend le premier inexcitable, alors qu'elle laisse intacte ou à peu près l'excita-

bilité du second. Il semble donc, à première vue, qu'elle doive supprimer l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire provoquée par la nicotine, tout en respectant la phase de tachycardie. C'est exactement ce que nous montrent nos expériences IV, VI et XXV.

L'expérience XXV est particulièrement instructive à cet égard. En effet, nous avions pu y constater, à la suite de l'injection de sulfate de quinidine, une diminution de l'excitabilité du vague coïncidant avec une conservation de l'excitabilité du sympathique Or, après une dose de l'alcaloïde, s'élevant à 2 centigrammes par kilogramme, la nicotine n'a provoqué qu'une excitation légère des inhibiteurs, sans qu'on vit apparaître la fibrillation auriculaire ; mais l'effet d'excitation des accélérateurs s'est totalement maintenu. Après une dose de quinidine s'élevant à 3 centigrammes par kilogramme, l'injection de nicotine n'a excercé aucune influence sur le vague, et la phase de fibrillation a été remplacée par un rythme absolument normal. Au contraire, la phase d'excitation du sympathique s'est produite à sa place normale et avec autant d'ampleur que chez le chien non quinidisé.

2° *Etude de l'action de la quinidine sur les troubles du rythme cardiaque provoqués par l'injection intraveineuse de chlorure de strontium.*

Suivant toujours la même méthode, nous avons étudié l'antagonisme de la quinidine et du chlorure de strontium. Nous avons vu, à propos des expériences de

MM. Clerc et Pezzi au sujet de la quinine (p.) que ce corps, à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 par kilogramme d'animal, chez le chien, en injection intraveineuse, provoque l'apparition d'un accès transitoire de tachycardie, dû à l'excitation des terminaisons extracardiaques de l'appareil accélérateur, et dont le caractère de fugacité l'apparente à la crise de tachyarythmie nicotinique.

Or, les deux expériences que nous allons décrire, nous ont permis de supprimer ou d'atténuer considérablement, par une injection intraveineuse préalable de quinidine, la crise de tachycardie provoquée normalement par le chlorure de strontium.

Expérience VII. — 21 novembre 1921. — Chien : 6 kilogr. Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

15 h. 50. — Tracé initial.

16 heures. — *Injection intraveineuse de chlorure de strontium : 1 gr. 50*, soit 15 c. c. de la solution au 1/10 (*0 gr. 25 par kilogr.*). Au bout de quelques secondes, apparaît une diminution notable de l'ampleur des contractions, puis très rapidement, un effet inverse : augmentation très considérable de leur amplitude avec tachycardie irrégulière. Au bout de trois minutes, les contractions redeviennent régulières et moins amples.

16. h. 4. — L'effet de l'injection de chlorure de strontium est terminé.

16 h. 9. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 06 de sulfate de quinidine* (*1 centigr. par kilogr.*). Les contractions auriculaires et ventriculaires gardent la même amplitude mais se ralentissent.

16 h. 12. — *Injection intraveineuse de chlorure de stron-*

Expérience XIV. — Chien de 7 kilogrammes chloralosé.

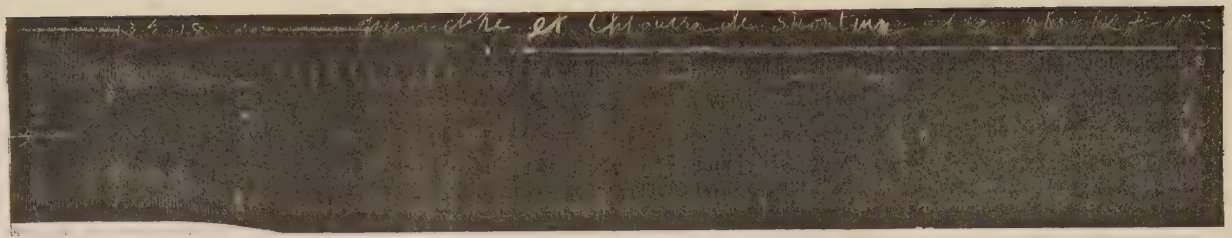


Fig. 9. — Effets de l'injection intraveineuse de 0 gr. 20 par kilogramme de chlorure de strontium chez le chien non quinidisé.

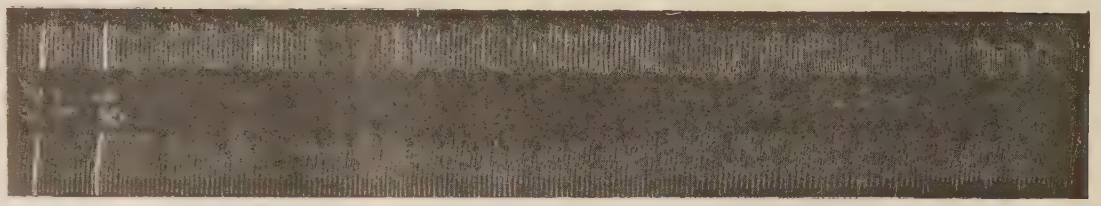


Fig. 10. — Effets d'une injection intraveineuse de la même dose de chlorure de strontium, le chien ayant reçu préalablement 2 centigr. 1/2 par kilogramme de sulfate de quinidine.

tium (20 c. c. de la solution au 1/10, soit *0 gr. 33 par kilogr.*).

16 h. 15. — On observe une diminution notable de l'amplitude des contractions comme précédemment. Mais on n'observe pas ensuite la phase de tachycardie caractéristique de l'action du chlorure de strontium, qui avait été observée précédemment. Les contractions ventriculaires *augmentent d'amplitude*, mais restent régulières, puis elles vont en se ralentissant. Ce ralentissement s'accompagne d'une diminution parallèle de la fréquence des contractions auriculaires qui, de plus, diminuent progressivement.

16 h. 17. — Les contractions auriculaires et ventriculaires diminuent de plus en plus rapidement de fréquence et d'amplitude. Un tracé à grande vitesse montre l'espace As. Vs. nettement allongé, le cœur s'affaiblit progressivement, le ventricule et l'oreillette ne battent plus qu'à intervalles très espacés ; les contractions en sont très faibles ; cet état se prolongeant, on est obligé de tuer le chien par arrêt respiratoire pour terminer l'expérience.

Expérience XIV. — 27 janvier 1922. — Chien : 7 kilogr. Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

17 h. 17. — *Injection intraveineuse de 1 gr. 40 de chlorure de strontium* soit *0 gr. 20 par kilogr.*, soit 14 c. c. de la solution au 1/10 (fig. 9).

Au bout d'une demi minute, on voit apparaître une tachycardie brusque, en même temps qu'une diminution considérable de la force des contractions auriculaire et ventriculaire, et des irrégularités très marquées du rythme. On observe, au niveau de l'oreillette, des phases d'accélération considérable, alternant avec des contractions isolées et énergiques de l'oreillette, dont chacune correspond à une contraction du ventricule ; sur les

tracés ventriculaires, des contractions très irrégulières, groupées par salves de 2, de 3, de 4 ou de 5, et séparées par des pauses de longueurs variables. Puis progressivement, les contractions auriculaires fortes deviennent de plus en plus nombreuses, et les contractions ventriculaires se régularisent.

17 h. 22. — Les effets de l'injection de chlorure de strontium sont terminés. Le rythme cardiaque est de nouveau régulier et tout à fait comparable au rythme initial, bien qu'un peu lent.

17 h. 43. — Injection intraveineuse de 0 gr. 14 de sulfate de quinidine (15 c. c. de la solution à 1 p. 110, soit 2 centigr. par kilogr.). On observe une accélération légère du rythme avec augmentation minime de l'ampleur des contractions.

17 h. 50. — Injection intraveineuse de 0 gr. 07 de quinidine (8 c. c. de la solution à 1 p. 110). Dose totale de quinidine injectée : 0 gr. 14 + 0 gr. 07, *soit 2 centigr. 1/2 par kilogr.*

Léger ralentissement, mais sans diminution de la force des contractions.

18 heures. — *Injection intraveineuse de la même dose de chlorure de strontium* que précédemment, 1 gr. 40, soit 14 c. c. de la solution au 1/10. On n'observe, à la suite de celle-ci, aucune modification du rythme (fig. 10).

18 h. 5. — *3e injection intraveineuse de 1 gr. 40 de chlorure de strontium.* La dose de celui-ci étant ainsi doublée par rapport à la dose initiale, on observe une légère accélération du rythme, qui n'est nullement comparable à la crise de tachycardie intense qui avait été observée au début, avant l'injection de quinidine.

Les deux expériences que nous venons de décrire en détails nous ont permis d'observer les mêmes phénomènes ;

ils sont plus nets dans la dernière, aussi la prendrons-nous pour type. L'injection de 0 gr. 20 de chlorure de strontium par kilogramme a provoqué chez notre chien l'apparition brusque d'une arythmie dont les caractères étaient les suivants : au niveau des oreillettes, on observait des phases de tachycardie qui alternaient avec des contractions énergiques, et ces dernières coïncidaient avec celles des ventricules ; ceux-ci présentaient des contractions amples, espacées, suivies de périodes de repos plus ou moins longues, ayant tous les caractères de contractions extrasystoliques. Au bout de cinq minutes, le rythme s'est régularisé progressivement et est redevenu normal. Nous avons alors injecté en deux fois 0 gr. 21 de sulfate de quinidine, soit la valeur de *2 centigr. 1/2 par kilogramme.* Nous n'avons vu apparaître qu'un ralentissement très léger, sinon inexistant, sans aucune diminution de l'amplitude systolique. Nous avons alors injecté, après la quinidine, une dose de chlorure de strontium double de la première (soit 0 gr. 40 par kilogr.) : celle-ci n'a provoqué aucun trouble du rythme, qui est demeuré parfaitement normal.

Comment interpréter cette action neutralisante de la quinidine sur la crise de tachycardie produite par le chlorure de strontium ? Le chlorure de strontium produit, nous le savons, une excitation du système nerveux accélérateur ; cette excitation a son siège dans la région du nœud de Tawara et les régions voisines ; elle se présente donc sous l'aspect d'une excitation intracardiaque, hétérotope, qui se transmet d'une part au sinus, provoquant l'apparition d'une tachycardie auriculaire

sinusale, et d'autre part au ventricule à travers la branche gauche du faisceau conducteur, simulant ainsi une tachycardie extrasystolique ventriculaire ; les deux rythmes fusionnent lorsqu'ils sont suffisamment accélérés, et réalisent une tachycardie globale. Il s'agit donc d'une excitation qui porte sur les éléments intracardiaques du sympathique et non sur sa partie extracardiaque. Comment agit la quinidine par rapport au chlorure de strontium ? Elle supprime les effets de cette excitation du sympathique intracardiaque.

Mais nous avons vu précédemment que la quinine laisse intacte l'excitabilité faradique de l'appareil accélérateur. Comment concilier ces deux faits ? Nous discuterons cette question au chapitre suivant lorsque nous analyserons le mécanisme de l'action de la quinidine sur les nerfs extrinsèques du cœur : nous verrons que, comme la quinine, il est probable que la quinidine n'a aucune influence sur le sympathique extracardiaque, mais agit, jusqu'à un certain point, sur les terminaisons de l'appareil accélérateur au niveau du myocarde.

3° *Étude de l'action de la quinidine sur les troubles du rythme cardiaque provoqués par l'injection intraveineuse d'ouabaïne.*

En cherchant, toujours suivant la même méthode, à mettre en lumière l'action neutralisante de la quinidine sur les arythmies d'ordre toxique, nous avons eu l'idée de nous adresser à l'ouabaïne. Nous savons, en effet, que celle-ci, chez le chien, en injections intraveineuses,

est capable de provoquer une arythmie particulière, caractérisée par les irrégularités des deux rythmes auriculaire et ventriculaire, puis par de la fibrillation auriculaire bientôt suivie de fibrillation ventriculaire et arrêt du cœur en systole.

Nous avons donc songé à rechercher l'action de la quinidine sur cette arythmie ouabaïnique. Pratiquement, une telle expérience est assez difficile à réaliser ; en effet l'action de l'ouabaïne n'est pas transitoire comme celle de la nicotine ou du chlorure de strontium mais progressive et durable, et l'arythmie, une fois produite, persiste et s'accentue, sans qu'on observe le retour à l'état normal. Il est donc impossible de suivre ici la méthode employée dans les expériences précédentes et qui consiste à provoquer l'action d'une substance donnée, d'attendre la fin de cette action, d'injecter ensuite la quinidine, et de recommencer en troisième lieu, l'injection de la première substance, à la même dose que précédemment. Les deux seuls procédés qui soient applicables sont les suivants : injecter l'ouabaïne jusqu'à l'apparition de l'arythmie caractéristique, puis injecter la quinidine à dose physiologique, et observer ses effets ; ou injecter en premier lieu une dose physiologique de quinidine, la faire suivre d'une dose toxique d'ouabaïne et observer si l'arythmie ouabaïnique se produit chez le chien quinidisé comme chez le chien normal.

D'autre part, ce que nous recherchons ici, c'est l'action toxique de l'ouabaïne — ce glucoside en effet ne peut provoquer l'arythmie qu'à dose toxique. Or, cette action

toxique est proche de l'action physiologique et survient très brutalement (c'est d'ailleurs ce qui s'observe chez l'homme et ce qui explique avec quelles précautions on doit manier le médicament). Les effets sont d'abord lents, l'injection d'une dose donnée ne provoque, pendant assez longtemps, qu'un effet physiologique : augmentation de la force des contractions et ralentissement du cœur ; puis, soit que, croyant l'action épuisée, on réinjecte encore une toute petite dose, soit même que l'on ne force nullement la dose initiale, on voit brusquement apparaître l'arythmie, une arythmie qui brûle les étapes, passant en quelques secondes par la phase d'irrégularités, puis de fibrillation auriculaire, puis de fibrillation ventriculaire, avec finalement arrêt du cœur en systole. Il nous a donc été extrêmement difficile d'arriver à produire l'arythmie et d'empêcher en même temps qu'elle n'aboutisse à la fibrillation ventriculaire trop vite pour que nous puissions faire agir la quinidine. C'est ce qui explique que nous ayions dû faire un nombre assez grand d'expériences avant de réaliser notre but : supprimer par la quinidine l'arythmie ouabaïnique. Il faut, pour y réussir, injecter l'ouabaïne à doses très fractionnées et cependant assez rapprochées l'une de l'autre ; nous avons toujours commencé par une dose de 7/100 de milligr. par kilogramme (1/2 milligr, pour un chien de 7 kilogrammes) puis quelques minutes après nous injections à nouveau 7/100 de milligr. par kilogr., soit pour un chien de 7 kilogr., 20/100 ou 1/5 de milligr. ; nous avons toujours obtenu l'arythmie avec

1 milligr. 1/2 au maximum (dose qu'il ne faut jamais dépasser dans ces expériences sur le chien), parfois avec seulement 1 milligr. et même 2/3 de milligr., c'est-à-dire environ 13/100 à 14/100 de milligr. par kilogr. La dose de 15/100 de milligr. par kilogr. est, d'après M. le professeur agrégé Tiffeneau, la dose minima toxique pour le chien soumis à la respiration artificielle. Il y a d'ailleurs des susceptibilités individuelles variables chez l'animal et le maniement d'un corps aussi toxique que l'ouabaïne et à d'aussi faibles doses, est très difficile. Néanmoins, en prenant ces précautions, nous avons dans trois cas, obtenu un effet des plus intéressants.

Nous allons maintenant exposer le détail de nos expériences à ce sujet. Dans une seule d'entre elles, nous avons cherché l'effet d'une solution toxique d'ouabaïne sur le cœur du chien quinidisé au préalable. Dans toutes les autres, nous avons fait agir en premier lieu la première et cherché l'effet de la quinidine sur l'arythmie ouabaïnique. Voici tout d'abord les expériences de ce groupe, qui est le plus important :

A. — *Production de l'arythmie ouabaïnique et étude des effets, de l'injection de quinidine sur celle-ci.*

Expérience XII. — 12 janvier 1922. — Chien : 7 kilogr. Chloralosé. Prise de tracés sur le cœur à nu.

15 h. 45. — Injection intraveineuse de 1/2 milligr. d'ouabaïne (2 c.c. de la solution d'ouabaïne Arnaud Nativelle à

Expérience XII. — Chien de 7 kilogrammes, chloralosé.

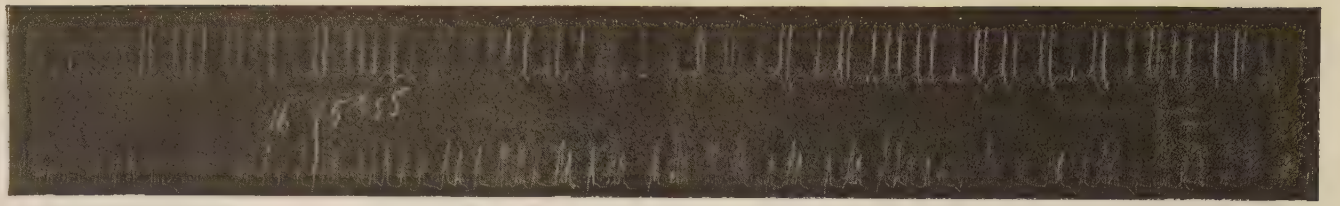


Fig. 11. — Tracé obtenu après injection intraveineuse d'une dose totale de 14/100 de milligramme d'ouabaïne par kilogramme. On voit nettement la phase extrasystolique de l'arythmie ouabaïnique.

Fig. 12. — Le chien ayant reçu 14/100 de milligramme par kilogramme d'ouabaïne, reçoit une injection intraveineuse de 1 centigr. 1/4 par kilogramme de sulfate de quinidine (les croix marquent l'injection de quinidine). On voit nettement sur la figure les extrasystotes disparaître et le rythme se régulariser.

1 p. 400 pour injection intraveineuse), soit 7/100 de milligr. par kilogramme. Aucun effet sur l'état du cœur.

15 h. 50. — *Nouvelle injection intraveineuse de 1/2 milligr. d'ouabaïne* (7/100 de milligr. par kilogr.). Dose totale d'ouabaïne : 14/100 de milligr. par kilogr. Accélération du rythme.

15 h. 54. — Brusquement à 15 h. 54, apparition d'une arythmie auriculaire et ventriculaire prenant l'aspect d'arythmie extrasystolique avec prédominance du rythme bigéminé (fig. 11).

16 heures. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 09 de sulfate de quinidine* (soit 10 c.c. de la solution à 1 p. 110) c'est-à-dire *1 centigr. 1/4 par kilogr.* On constate une régularisation immédiate du rythme auriculaire et ventriculaire. Puis au bout de quelques secondes, alors que le ventricule reste régulier, et le demeurera jusqu'à la fin de l'expérience, on voit l'oreillette présenter un rythme inégal : tantôt de grandes contractions régulières, tantôt des contractions régulières mais faibles, comme si l'oreillette avait tendance à fibriller. Il semble qu'il y ait lutte entre les deux substances antagonistes (fig. 12).

16 h. 4. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 05 de sulfate de quinidine*, c'est-à-dire *3/4 de centigr. par kilogr.*

16 h. 6. — On voit les contractions auriculaires diminuer d'amplitude. Mais en même temps les phases où l'oreillette tendait à la fibrillation disparaissent complètement. Les deux rythmes auriculaire et ventriculaire sont tous deux complètement régularisés (16 h. 7).

16 h. 13. — *Nouvelle injection de 0 gr. 05 de sulfate de quinidine* (*3/4 de centigr. par kilogr.*). Diminution progressive de l'amplitude des battements auriculaires, tandis que le ventricule garde sa force.

16 h. 33. — Arrêt de l'oreillette. Quelques secondes après,

le ventricule s'arrête à son tour, sans qu'il y ait eu de fibrillation.

Expérience XV. — 6 février 1922. — Chien : 7 kilogr. Chloralosé. Découverte du cœur et prise de tracés auriculaire et ventriculaire.

15 h. 50. — *Injection intraveineuse de 1/2 milligr. d'ouabaïne* (2 c.c. de la solution Nativelle à 1 p. 4000), soit 7/100 de milligr. par kilogr. Légère augmentation de la force des contractions, surtout au niveau de l'oreillette.

16 h. 1. — *Nouvelle injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne* (7/100 de milligr. par kilogr.). Augmentation progressive de la force des contractions, surtout au niveau de l'oreillette. Aucune irrégularité.

16 h. 10. — *Nouvelle injection intraveineuse d'ouabaïne : 1/4 de milligr.* Augmentation de l'amplitude des battements sans troubles du rythme.

16 h. 15. — *Ouabaïne : 1/4 de milligr.* Dose totale d'ouabaïne injectée : 1 milligr. 1/2 soit 21/100 de milligr. par kilogr. Les battements cardiaques, surtout les battements auriculaires, deviennent de plus en plus amples.

16 h. 20. — Brusquement, on voit apparaître une arythmie ventriculaire à type très particulier : les battements ventriculaires deviennent très rapides et absolument irréguliers, tandis que les battements auriculaires restent réguliers et beaucoup moins rapides que ceux des ventricules, réalisant ainsi une dissociation auriculoventriculaire inversée, d'origine ventriculaire. Cette arythmie va en s'accentuant progressivement.

16 h. 25. — Le rythme dû à l'ouabaïne restant le même, on fait une *injection intraveineuse de 0 gr. 10 de sulfate de quinidine* (11 c. c. de la solution à 1 p. 110) c'est-à-dire *1 centigr. 1/2*

Expérience XV. — Chien de 7 kilogrammes, chloralosé.

Fig. 13. — Le chien ayant reçu 21/100 de milligrammes par kilogrammes d'ouabaïne, on voit apparaitre la dissociation auriculaire inversée (partie gauche de la figure), on injecte alors 1 centigr. 1/2 par kilogramme de sulfate de quinidine, et l'on voit le rythme devenir parfaitement régulier.

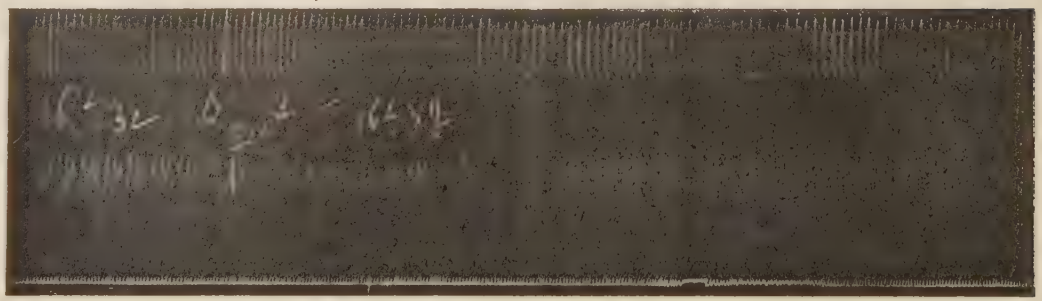


Fig. 14. — Fait suite à la précédente. L'action de l'ouabaïne se prolongeant les extrasystotes ventriculaires ont reparu, on injecte de nouveau 1 centigramme par kilogramme de sulfate de quinidine et l'on voit une seconde fois, le rythme ventriculaire se régulariser.

par kilogr. On constate une suppression immédiate des contracteurs irréguliers du ventricule, qui recommence à battre au même rythme que les oreillettes. (Fig. 13).

16 h. 31. — Réapparition d'une arythmie ventriculaire à type de bigéminisme, tandis que le rythme auriculaire ne varie pas.

16 h. 37. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 065 de sulfate de quinidine* (7 c.c. de la solution à 1 p. 110) c'est-à-dire *1 centigr. par kilogr.*). Retour immédiat du rythme ventrilaire normal et rétablissement du synchronisme entre oreillettes et ventricules. (Fig. 14).

16 h. 48. — On tente une injection nouvelle *d'ouabaïne : 1 milligr. 1/2* (même dose que celle qui a été injectée avant la quinidisation, c'est-à-dire 21/100 de milligr. par kilogr.

16 h. 51. — Apparition brusque de la fibrillation auriculaire avec arythmie ventriculaire.

16 h. 53. — *Injection intraveineuse de 7 c. c. de solution de quinidine* (*1 centigr. par kilogr.* Dose totale : 3 centigr. 1/2 par kilogr.). Arrêt immédiat du cœur.

Expérience XVIII. — 15 février 1922. — Chien : 7 kilogr. Chloralosé.

16 h. 1. — *Injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne* (7/100 de milligr. par kilogr.).

16 h. 7. — *Injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne* (7/100 de milligr. par kilogr.).

16 h. 17. — *Injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne* (7/100 de milligr. par kilogr.). Dose totale : 21/100 de milligr.

16 h. 18. — Apparition d'une arythmie auriculaire et ventriculaire qui aboutit rapidement à la fibrillation auriculaire.

16 h. 23. — *Injection intra-veineuse de 0 gr. 10 de sulfate*

de quinidine (1 centigr. 1/2 par kilogr.). Arrêt immédiat du cœur par collapsus myocardique.

Expérience XIX. — 17 février 1922. — Chien : 6 kilogr. 400. Chloralosé.

15 h. 59. — *Injection intraveineuse de 1/2 milligr. d'ouabaïne (7/100 de milligr. par kilogr.).* Augmentation de la force des contractions.

16 h. 3. — Injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne. Dose totale : 14/100 de milligr. par kilogr. On voit aussitôt apparaître des pauses entre des salves de trois ou quatre contractions auriculaires et ventriculaires.

16 h. 4. — Augmentation de la fréquence du rythme et dissociation auriculoventriculaire inversée comme précédemment, le ventricule battant plus vite que l'oreillette ; puis apparition progressive de la fibrillation auriculaire.

16 h. 6. — Injection intraveineuse de 0 gr. 06 de sulfate de quinidine (*1 centigr. par kilogr.*). Collapsus cardiaque immédiat, débutant par les oreillettes, puis atteignant les ventricules.

Expérience XX. — 22 février 1922. — Chien : 6 kilogr. 300. Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

16 h. 4. — Injection intraveineuse de 1/2 milligr. d'ouabaïne (2 c.c. de la solution Nativelle à 1 p. 4.000, soit 7/100 de milligr. par kilogr.). On observe presque aussitôt après l'injection une diminution de l'amplitude des pulsations et un ralentissement de celles-ci ; et en même temps, une arythmie de type extra-systolique.

16 h. 11. — Brusquement le rythme se régularise, en même

temps que les contractions deviennent plus rapides et plus amples. (Fig. 15).

16 h. 20. — Mêmes caractères du rythme.

16 h. 24. — Toujours mêmes caractères.

16 h. 50. — Nouvelle injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne (7/100 de milligr. par kilogr.). Dose totale d'ouabaïne : 14/100 de milligr. par kilogr.). On voit apparaître une arythmie caractérisée au niveau de l'oreillette par des salves de contractions irrégulières, au niveau du ventricule par l'établissement d'un rythme plus accéléré que celui de l'oreillette et asynchrone par rapport à celui-ci (dissociation auriculoventriculaire inversée). (Fig. 16).

17 heures. — Injection intraveineuse de 3 centigr. 1/2 de sulfate de quinidine (*soit un peu plus de 1/2 centigr. par kilogr.*). Les contractions irrégulières de l'oreillette disparaissent, son rythme devient régulier et s'accélère ; celui des ventricules se régularise et se ralentit ; les deux rythmes deviennent de nouveau synchrones. Tel est le premier phénomène qui se produit ; puis, le rythme ventriculaire restant toujours le même, on voit les contractions auriculaires s'affaiblir tout en restant rapides et régulières. (Fig. 17).

17 h. 4. — *Deuxième injection de 3 centigr. 1/2 de sulfate de quinidine* (*dose totale : 1 centigr. par kilogr.*). Le rythme ventriculaire reste régularisé. Les contractions des oreillettes au contraire ont sur le tracé un aspect tout à fait spécial, elles restent, dans l'ensemble, diminuées de volume, accélérées, irrégulières, et paraissent tendre vers la fibrillation auriculaire. Par instants ce rythme s'interrompt pour faire place à des contractions plus fortes, régulières, au nombre de 2 à 5; peu à peu ces contractions fortes et régulières gagnent du terrain. (Fig. 18).

Expérience XX. — Chien de 6 kilogr. 300, chloralosé.

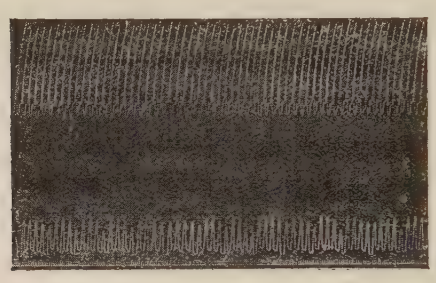


Fig. 15. — Injection intraveineuse de 7/100 milligr. d'ouabaïne par kilogr. Augmentation de l'amplitude des contractions : effet tonique de l'ouabaïne.

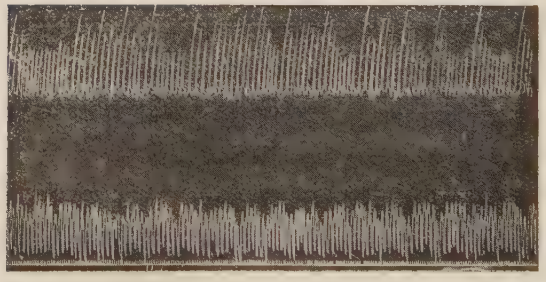


Fig. 16. — Nouvelle injection de 7/100 de milligr. par kilogr. d'ouabaïne, ce qui porte la dose totale à 14/100 de milligr. par kilogr. On voit nettement sur la figure les extrasystoles ventriculaires et la tendance à la dissociation auriculoventriculaire inversée.

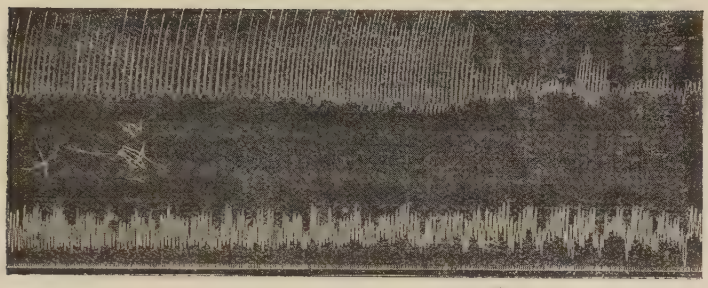


Fig. 17. — Injection de 1/2 centigr. de sulfate de quinidine par kilogr. La croix et le trait marquent le moment de l'injection. On voit nettement la dissociation auriculoventriculaire inversée disparaître et le rythme auriculaire devenir synchrone avec le rythme ventriculaire.

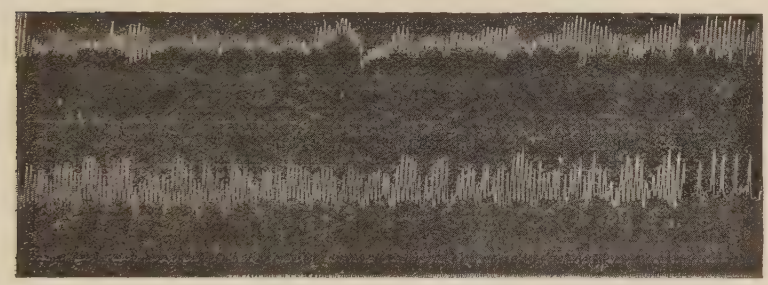


Fig. 18. — Tracé après une nouvelle injection de 1/2 centigr. de sulfate de quinidine par kilogr., ce qui porte la dose totale à 1 centigr. par kilogr. (17 h. 4). Le rythme ventriculaire est régulier. Le rythme auriculaire tend vers la fibrillation, avec des intervalles de contractions fortes et régulières qui deviennent de plus en plus importantes de la droite à la gauche de la figure.

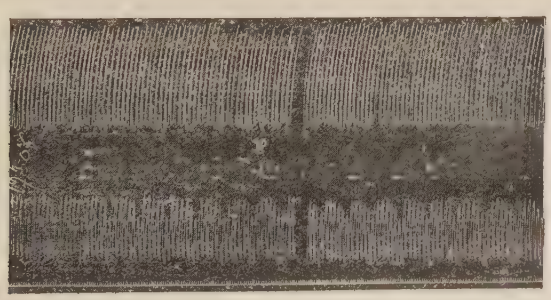


Fig. 19. — Brusquement à 17 h. 6, on voit le rythme auriculaire et ventriculaire devenir absolument régulier. Les contracteurs cardiaques sont très amples.

17 h. 5. — On voit apparaître brusquement un ralentissement remarquable du ventricule, qui redevient irrégulier, tandis que les contractions auriculaires redeviennent fortes et régulières ; il y a donc maintenant une dissociation auriculo-ventriculaire typique : les oreillettes battent à une fréquence plus rapide que les ventricules.

17 h. 6. — Brusquement le rythme cardiaque devient absolument régulier. Les contractions auriculaires et ventriculaires sont très amples. (Fig. 19).

17 h. 8. — Même rythme.

17 h. 12. — Même rythme.

17 h. 16. — Nous essayons une nouvelle injection de *3 c.c. 1/2 de sulfate de quinidine* (soit *1/2 centigr. par kilogr.*).

Diminution légère de l'amplitude des battements auriculaires.

17 h. 20. — Injection de *1 milligr. d'ouabaïne*, soit 14/100 de milligr. par kilogr. Dose totale : 14/100 + 14/100 = 28/100 de milligr. par kilogr. Une minute plus tard, fibrillation auriculaire et arythmie ventriculaire.

17 h. 23. — Arrêt du cœur en systole, mais sans fibrillation ventriculaire.

Si nous reprenons maintenant tout ceci dans une vue d'ensemble, que remarquons-nous ?

Prenons d'abord les expériences XVIII et XIX :

1° Nous avons voulu, au cours de celles-ci, attendre pour faire agir la quinidine que l'arythmie consécutive à l'ouabaïne fût arrivée au stade de fibrillation auriculaire. Cette manière de procéder nous a donné deux échecs consécutifs : non seulement l'injection de l'alcaloïde n'a pas supprimé la fibrillation, mais encore,

dans deux cas, une dose bien supportée par le chien normal a amené le collapsus cardiaque immédiat. Il est probable que l'oreillette était déjà trop touchée par l'ouabaïne pour supporter l'effet d'une dose même minime de quinidine. Cette constatation est intéressante, parce qu'elle corrobore le fait qu'en clinique, cette dernière est bien mieux supportée quand l'énergie contractile est bien conservée que dans le cas contraire ; nous croyons pour notre part, que cette notion de la suffisance du myocarde est essentielle pour évaluer la dose que l'organe peut supporter ; si le myocarde a déjà tendance à se paralyser, il faut craindre le collapsus cardiaque.

2° Au contraire, nos expériences XII, XV et XX, où nous avons fait agir la quinidine sur l'arythmie ouabaïnique alors que celle-ci n'était encore qu'au stade d'arythmie extrasystolique, nous ont permis d'observer dans les trois cas, la disparition des extrasystoles et la régularisation du rythme.

Mais si nous envisageons les doses de quinidine injectée, nous voyons que l'effet de l'alcaloïde a été différent suivant celle-ci.

Dans l'expérience XV, nous avons injecté une *dose totale de 2 centigr. 1/2 par kilogramme,* et une dose initiale de *1 centigr. 1/2 par kilogramme* ; nous avons obtenu la régularisation immédiate de l'arythmie ventriculaire.

Dans l'expérience XII, pour un chien de même poids, nous n'avons injecté d'emblée que 0 gr. 09 au lieu de 0 gr. 10 (soit *1 centigr. 1/3 par kilogr.*). Nous

n'avons pas obtenu la régularisation immédiate : l'effet de l'ouabaïne n'a pas été jugulé, mais il s'est produit une sorte de lutte entre l'ouabaïne qui tendait à faire fibriller l'oreillette, et la quinidine qui tendait au contraire à ralentir et à régulariser son rythme. Avec une nouvelle dose de 0 gr. 05 de quinidine (*soit en tout 2 centigr. par kilogr.*), c'est l'action de la quinidine qui est devenue prédominante, et le rythme cardiaque s'est complètement régularisé.

Dans l'expérience XX, enfin, nous avons injecté une dose initiale de quinidine encore moindre : *1 2 centigramme par kilogramme seulement.* Nous avons alors vu se dessiner plus nettement encore les actions antagonistes des deux substances. Nous reviendrons tout à l'heure sur l'interprétation de cette expérience XX qui est, à notre avis, l'expérience la plus typique de cette série.

B. — *Action de l'injection intraveineuse d'ouabaïne à dose toxique sur le chien au préalable quinidisé.*

Voici maintenant une expérience où nous avons employé la méthode inverse et où nous avons injecté d'emblée à un chien qui avait reçu au préalable du sulfate de quinidine, une dose toxique d'ouabaïne, capable à coup sûr de faire naître la fibrillation auriculaire chez un animal normal intact.

Expérience XXVI (*fin* : voir plus haut).

A ce chien du poids de 7 kilogr., qui avait reçu 0 gr. 14

(c'est-à-dire *2 centigr. par kilogr.*) de sulfate de quinidine, et qui nous avait servi pour notre expérience d'excitation simultanée du sympathique et du vague, nous avons injecté 1 milligr. 1/2 d'ouabaïne en une fois, soit une dose de 21/100 de milligr. par kilogr., dose qui, comme on l'a vu, chez le chien normal, amène sûrement la fibrillation auriculaire et ventriculaire. Voici les faits que nous avons observés.

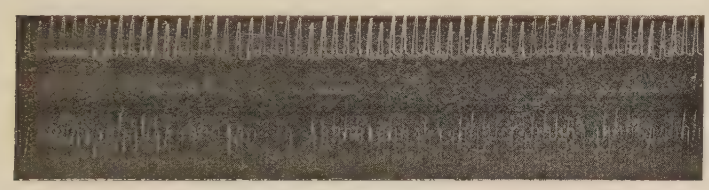


Fig. 20. — A un chien ayant reçu 2 centigr. par kilogr. de quinidine, on injecte 21/100 de milligr. d'ouabaïne par kilogr. aucun effet sur le rythme cardiaque.

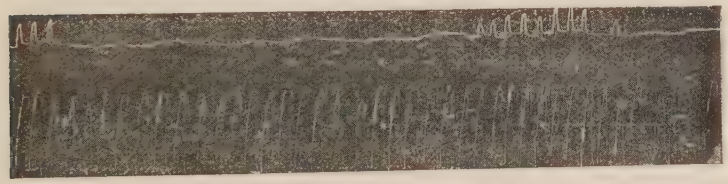


Fig. 21. — Avec une nouvelle injection de 21/100 de milligr. d'ouabaïne par kilogr., on voit apparaître d'emblée la fibrillation auriculaire sans stade intermédiaire d'extrasystoles.

17 h. 25. — *Injection intraveineuse de 1 milligr. 1/2 d'ouabaïne*, soit 21/100 de milligr. par kilogr.

Aucun effet sur le rythme cardiaque : les contractions lentes d'assez peu d'amplitude avant l'injection, ne montrent aucun changement. (Fig. 20).

17 h. 40. — *Nouvelle injection intraveineuse de 1 milligr. 1/2 d'ouabaïne* (Dose totale : *42/100 de milligr. par kilogr.*).

17 h. 41. — Aucun changement.

17 h. 42. — *Apparition brusque de la fibrillation auriculaire, qui n'est précédée d'aucune irrégularité ventriculaire.* (Fig. 21).

17 h. 43. — Arrêt du cœur en systole.

On voit qu'ici, chez le chien quinidisé à 2 centigrammes par kilogramme, la dose d'ouabaïne habituellement toxique ne produit aucun effet. Il faut doubler la dose pour arriver à un résultat, et alors on arrive d'emblée à la phase de fibrillation sans passer par la phase d'irrégularités.

C. *Etude des modifications apportées aux caractères de l'arythmie ouabaïnique et à l'action du sulfate de quinidine sur cette arythmie, par la suppression fonctionnelle préalable des vagues.*

Nous avons voulu aller plus loin dans l'étude de ces phénomènes et les observer après suppression fonctionnelle de l'appareil inhibiteur. Nous nous sommes adressés au sulfate neutre d'atropine qui, comme on le sait, à la dose de 1/2 centimètre cube en solution au 1/100, produit un effet paralysant de tout le système du vague depuis son origine jusqu'à ses terminaisons intracardiaques.

Expérience XXI. — 1er mars 1922. — Chien : 9 kilogr. 500. Chloralosé. Prise de traces auriculaires et ventriculaires.

15 h. 45. — *Ouabaïne : 1/2 milligr. (5/100 de milligr. par kilogr.).*

15. 48. — Ouabaïne : 1/2 milligr. (5/100 de milligr. par kilogr.). Dose totale : 10/100 de milligr.

15 h. 52. — Apparition des irrégularités auriculaires et ventriculaires.

15 h. 53. — Injection intraveineuse de *0 gr. 01* de sulfate d'atropine. Disparition des irrégularités. Réapparition d'un rythme régulier, avec accélération et augmentation de l'amplitude des contractions.

15 h. 59. — Apparition brusque de la fibrillation auriculaire pendant que le ventricule reste régulier.

16 heures. — Sulfate de quinidine : 0 gr. 08 (*1 centigr. par kilogr.* environ). Arrêt du cœur en diastole.

Expérience XXIII. — 8 mars 1922. — Chien : 8 kilogr. Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

16 h. 40. — Tracé initial.

16 h. 45. — Ouabaïne : 1/2 milligr. (5/100 de milligr. par kilogr.). Augmentation de l'amplitude du rythme cardiaque.

16 h. 50. — Nouvelle injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne (5/100 de milligr.). Accentuation de l'effet précédent.

16 h. 55. — Ouabaïne 1/4 de milligr. (3/100 de milligr. par kilog. Dose totale 13/100 de milligr. par kilog.).

16 h. 56. — Apparition des irrégularités ventriculaires puis de la dissociation auriculoventriculaire inversée.

16 h. 57. — Injection intra-veineuse de *1/2 c. c. de solution d'atropine à 1/100*. Disparition brusque des irrégularités, accélération et augmentation d'amplitude des battements ventriculaires. Mais presque simultanément apparition de la fibrillation auriculaire puis ventriculaire et arrêt du cœur en systole avant qu'on ait eu le temps d'injecter la quinidine.

Expérience XXIX. — 7 avril 1922. — Chien 7 kilogs. Chloralosé. Tracés auriculaire et ventriculaire sur le cœur à nu.

15 h. 50. — Excitation du vague. Seuil de l'excitation : 14 au chariot de Gaiffe.

15 h. 53. — Excitation du sympathique. Seuil de l'excitabilité : 5 au chariot de Gaiffe.

16 heures. — Injection intraveineuse de sulfate neutre d'atropine : 1/2 c. c. de la solution, à 1 °/₀ (*1/2 centigr.*). Accélération et augmentation d'amplitude des contractions. Excitation du vague : inexcitabilité totale.

16 h. 3. — *Injection intraveineuse de 1 milligr. 1/4 d'ouabaïne en trois fois ;* d'abord 1/4 de milligr., puis 1/4 de milligr. puis 1/4 de milligr. (soit 17/100 de milligr. par kilogr.). Dernière injection à 16 h. 05. Le rythme reste régulier, inchangé. Aucune irrégularité.

16 h. 8. — Apparition brusque de la fibrillation au niveau des oreillettes et des ventricules et arrêt du cœur en systole.

Que nous apprennent ces trois expériences ?

1° Dans les deux premières, nous avons injecté l'ouabaïne tout d'abord, puis l'atropine, dès l'apparition des irrégularités consécutives à l'injection de la première. Dans les deux cas, les irrégularités ont fait place, dès l'injection d'atropine, à un rythme régulier, avec accélération et augmentation de l'amplitude des contractions, traduisant la prépondérance de l'action du sympathique par suite de la paralysie du vague ; puis brusquement, l'action de l'ouabaïne se prolongeant, est apparue la fibrillation auriculaire ; à ce moment, dans l'expérience XXI, nous avons injecté la quinidine, mais cette

injection a été suivie presque immédiatement de la paralysie du cœur avec arrêt en diastole. Dans l'expérience XXIII, nous n'avons même pas eu le temps d'injecter la quinidine, la fibrillation auriculaire ayant été immédiatement suivie de fibrillation ventriculaire et arrêt du cœur en systole.

2° Dans l'expérience XXIX, nous avons employé le procédé inverse : après avoir injecté 1/2 centigr. d'atropine, ce qui a eu pour effet de rendre le vague absolument inexcitable, nous avons injecté 1 milligr. 1/4 d'ouabaïne, dose qui chez le chien normal dans nos autres expériences, avait dans tous les cas provoqué l'apparition des irrégularités ventriculaires. Celles-ci ont fait complètement défaut, le rythme est resté régulier jusqu'à l'apparition brusque de la phase de fibrillation auriculaire, suivie en quelques instants de fibrillation ventriculaire et arrêt du cœur en systole.

Arrivés au terme de la description de cette série d'expériences sur l'action antagoniste de la quinidine et de l'ouabaïne, il faut nous demander comment nous devons en interpréter l'apparente complexité.

Quelle est, tout d'abord, l'action de l'injection intraveineuse d'ouabaïne sur le cœur du chien, à une dose variant de 7/100 à 21/100 de milligr. par kilogr. d'animal? Nous avons constamment observé qu'elle évolue en trois phases : une première phase où domine l'augmentation de l'amplitude des contractions et surtout, le ralentissement du rythme, celui-ci restant régulier ; une deuxième phase d'irrégularités auriculaires et ventricu-

laires se présentant sous l'aspect soit d'extracontractions isolées ou groupées irrégulièrement, soit d'extracontractions bigéminées, soit d'une dissociation très particulière où le nombre des contractions ventriculaires est beaucoup plus grand que celui des contractions auriculaires, et où même on peut voir des contractions irrégulières du ventricule coïncider avec un rythme régulier de l'oreillette ; enfin une troisième phase de fibrillation des oreillettes, puis des ventricules, phénomène tout à fait terminal et aboutissant rapidement à l'arrêt du cœur en systole.

Comment faut-il interpréter cette action de l'ouabaïne sur le cœur du chien ? Ceci nous amène à parler de l'action des strophantines sur le cœur, question obscure et extrêmement controversée.

Si l'on s'en tient à l'observation des faits, on peut admettre, et l'on admet généralement que les strophantines agissent de façons différentes sur les différentes fonctions du myocarde. Elles augmentent d'abord la tonicité et la contractilité de l'organe. C'est là véritablement leur action physiologique, et celle qui est recherchée en thérapeutique. Mais si l'on élève les doses, on voit alors apparaître des modifications de l'excitabilité, caractérisées essentiellement par un état d'hyperexcitabilité ; c'est là le début de l'action toxique, qui devient rapidement dominante : elle se traduit par les irrégularités que nous avons décrites ci-dessus, puis dans une phase terminale, par la fibrillation et l'arrêt du cœur en systole, à la suite d'une véritable tétanisation du muscle. Au contraire, les strophantines agissent peu sur

la conductibilité du muscle cardiaque, ce qui les distingue, on le sait, de la digitale.

Que sont donc les irrégularités que nous avons observées au cours de la deuxième phase de l'action de l'ouabaïne chez le chien ? Il est infiniment probable qu'il s'agit d'extrasystoles ventriculaires, par apparition de foyers d'excitation hétérotopes dans la paroi des ventricules, ce qui est une réaction d'hyperexcitabilité. Ces extrasystoles ventriculaires coïncident soit avec une tachycardie sinusale, soit avec un rythme auriculaire resté normal ; de toutes façons, le nombre des contractions ventriculaires peut devenir plus grand que celui des contractions auriculaires, d'où la dissociation observée, celle-ci, à notre avis, dépendant d'un trouble de l'excitabilité donnant lieu à l'apparition d'extrasystoles ventriculaires et non d'un trouble de la conductibilité.

Telle est, dans ses lignes essentielles, l'action des strophantines sur le cœur. Mais quelle en est la nature ? S'agit-il d'une action sur le muscle cardiaque, ou d'une action sur le système nerveux extrinsèque du cœur ?

L'opinion classique sur ce point est la suivante. Les strophantines, comme la digitale, agissent directement sur le muscle cardiaque (ou le système nerveux intracardiaque autonome, ce qui revient au même). Mais des recherches récentes sur les strophantines, notamment celles de M. Tiffeneau, sont venues préciser l'action jusqu'alors ignorée de ces corps sur les deux systèmes nerveux extracardiaques, celui du vague et celui du sympathique. Voici, d'après M. le professeur agrégé Tiffeneau

qui a bien voulu nous renseigner à ce sujet, les résultats acquis sur ce dernier point :

Les strophantines excitent de façon inégale les inhibiteurs et les accélérateurs.

1° *L'excitation des inhibiteurs est l'action dominante ;* il paraît certain qu'elle commence aussitôt après l'injection de la strophantine et persiste jusqu'à la fin ; elle expliquerait la bradycardie du début et serait une des causes, sinon la cause essentielle, des troubles d'hyperexcitabilité, extrasystoles et fibrillation.

2° *L'excitation des accélérateurs paraît être plus tardive que l'effet précédent,* apparaissant quelques minutes seulement après l'injection intraveineuse d'ouabaïne ; elle a certainement une part dans l'augmentation de l'amplitude systolique qui constitue, comme nous l'avons vu, la première phase de l'action de l'ouabaïne, avant les troubles d'hyperexcitabilité ; en particulier elle est vraisemblablement la cause essentielle de la tachycardie qui apparaît en général pendant cette phase, et qui précède de peu l'apparition des extrasystoles ventriculaires. Mais elle semble transitoire, et paraît être dominée rapidement par l'influence persistante de la strophantine sur le vague, d'où l'apparition de ces dernières.

Ce rôle indiscutable que jouent les appareils nerveux extrinsèques et surtout l'appareil inhibiteur dans les effets des strophantines suffit-il à expliquer leur action cardiaque ? ou bien les strophantines, en même temps qu'elles excitent le vague et le sympathique, agissent-elles directement sur la fibre musculaire elle-même ? Le problème n'est pas résolu pour les strophantines ; il ne

l'est pas davantage pour la digitale, et l'on s'est demandé si les effets de ces deux groupes de glucosides n'ont pas une origine purement extra-cardiaque, et ne se résument pas à une excitation prolongée des vagues.

Or, il serait important de pouvoir répondre à cette question, si nous voulons interpréter exactement l'antagonisme de l'ouabaïne et de la quinidine. En effet, si l'on pense que l'influence neutralisante de la quinidine s'exerce sur des troubles du rythme causés par un effet direct de l'ouabaïne sur le myocarde, dont l'excitabilité serait exaltée, on sera forcé d'admettre que la quinidine dans ce cas agit elle-même directement sur cette excitabilité, ne modérant, indépendamment de toute action sur les systèmes nerveux extrinsèques. Au contraire, si l'on est d'avis que cette même influence s'exerce sur une arythmie due exclusivement à l'excitation de l'appareil inhibiteur, on devra considérer, ici encore, comme dans le cas de la nicotine, que c'est en supprimant l'excitabilité du vague que la quinidine neutralise les effets de l'ouabaïne.

Que nous apprennent donc à ce sujet nos propres expériences ?

Tout d'abord, elles nous paraissent prouver que les deux aspects successifs de l'arythmie causée, chez le chien, par l'ouabaïne, c'est-à-dire la phase d'arythmie extrasystolique d'une part, la phase de fibrillation auriculaire de l'autre, ont une origine toute différente.

1° *La phase d'arythmie extrasystolique* nous paraît due exclusivement, à notre avis, à l'excitation du vague par l'ouabaïne. Si l'on fait précéder ou suivre en effet,

l'injection de celle-ci d'une dose d'atropine suffisante pour produire la suppression fonctionnelle du vague, la phase d'extrasystolie disparaît ou n'apparaît pas.

2° La phase de fibrillation au contraire, nous semble être due au moins pour une part, à l'action directe de l'ouabaïne sur l'excitabilité du muscle cardiaque : nous la voyons apparaître, en effet, malgré l'injection préalable d'atropine. Les effets de l'ouabaïne sur la contraction cardiaque se résument alors en une phase cardiotonique et une phase de fibrillation, sans qu'il y ait de stades intermédiaires d'arythmie extrasystolique.

Or, comment agit la quinidine sur les phases d'arythmie extrasystolique d'une part, sur la phase de fibrillation auriculaire de l'autre ?

La phase d'arythmie extrasystolique est constamment supprimée ou n'apparaît pas : comme elle est exclusivement due à l'excitation du vague (puisqu'elle disparaît par l'atropine), il nous paraît certain que l'alcaloïde agit ici en supprimant l'excitabilité des inhibiteurs.

3° *Quant à la phase de fibrillation auriculaire*, elle n'a jamais pu être supprimée lorsqu'elle est apparue avant l'injection de quinidine, et il nous a toujours été impossible, lorsqu'elle était définitivement établie, d'empêcher qu'elle fût suivie de fibrillation ventriculaire et d'arrêt du cœur. Mais d'une part, dans nos expériences XII et XX, en donnant la quinidine au cours de la phase d'arythmie extrasystolique, avant l'apparition de la phase de fibrillation, nous avons vu cette dernière commencer à s'établir, puis cesser brusquement comme

si l'effet de la quinidine avait lutté contre l'effet de l'ouabaïne et avait fini par l'emporter.

D'autre part, notre expérience XXVI nous a montré que la fibrillation ne se produit pas chez le chien quinidisé, même après l'injection d'une dose d'ouabaïne capable à coup sûr de la provoquer chez le chien normal. La quinidine est donc capable jusqu'à un certain point, de s'opposer à son apparition.

Dans ce cas, comment agit l'alcaloïde que nous étudions ? Nous ne pouvons le dire de façon précise, car nous ne savons pas quelle est la part qui revient, dans la fibrillation auriculaire causée par les strophantines, à l'excitation du vague et à l'excitation propre du muscle cardiaque. Cependant, puisque, comme nous le montre l'expérience XXVI, une injection préalable de quinidine supprime complètement la fibrillation auriculaire ouabaïnique, et que par ailleurs cette fibrillation pour une part au moins, est due à une action directe du glucoside sur le cœur, il nous paraît probable que l'influence neutralisante de la quinidine est ici complexe, et que cette dernière supprime ou prévient la fibrillation tant en paralysant l'appareil inhibiteur qu'en modérant l'excitabilité du myocarde.

Reportons-nous maintenant à l'expérience la plus typique de cette série, qui est l'expérience XX (p. 162).

La lecture des différents tracés de celle-ci est assez délicate et complexe, mais des plus instructives, car elle permet de détailler l'action de l'ouabaïne et de la quinidine. Voici comment nous les interprétons : l'injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne amène immédiatement un

ralentissement et une diminution de la force des pulsations et des extrasystoles. Celles-ci sont dues, à notre avis, à ce que le vague, chez le chien en expérience était particulièrement excitable. Puis, au bout de quelques minutes, apparaît une phase de contractions régulières, avec accélération du rythme et augmentation d'amplitude : elle est due à l'effet tonique de l'alcaloïde sur le myocarde, et à l'action excitante sur le sympathique, sans que nous puissions dire, dans l'état actuel de nos connaissances, la part qui revient à l'une ou à l'autre.

Une nouvelle injection de 1/2 milligr. d'ouabaïne fait apparaître la phase d'arythmie. C'est d'abord la période d'arythmie extrasystolique avec dissociation auriculo-ventriculaire inverse dont nous avons analysé le mécanisme.

A cette période de l'arythmie ouabaïnique, nous faisons une injection de 3 centigr. 1/2 de quinidine. Les extrasystoles disparaissent, le cœur se régularise. Mais la dose de quinidine injectée n'a pas été assez forte pour dominer complètement l'action de l'ouabaïne qui se poursuit : celle-ci tend à faire fibriller l'oreillette, tandis que la quinidine s'oppose à cette fibrillation, et les deux effets antagonistes se traduisent sur les tracés auriculaires. C'est ainsi, croyons-nous, qu'il faut interpréter les tracés atypiques où des périodes de contractions faibles et rapides véritablement tachysystoliques, alternent avec des périodes de contractions auriculaires plus amples et régulières. Nous injectons alors une nouvelle dose de 3 centigr. 1/2 de quinidine ; deux minutes

plus tard, le rythme auriculaire et ventriculaire devient absolument régulier. Mais en même temps, les contractions restent beaucoup plus amples qu'au début de l'expérience ; ceci semble démontrer que la quinidine, tout en s'opposant à l'action de l'ouabaïne sur l'excitabilité du vague et sur celle du myocarde, respecte celle qu'elle exerce sur la contractibilité, et favorise ainsi ses effets physiologiques.

Enfin, nous ferons remarquer l'apparition, en fin d'expérience, d'une dissociation auriculoventriculaire, non plus inversée, mais typique ; nous l'expliquons par une diminution probable de la conductibilité auriculo-ventriculaire sous l'influence de la quinidine et l'apparition d'un blocage au niveau du nœud de Tawara.

III. — Étude de l'action de la quinidine sur les troubles du rythme cardiaque provoqués par l'injection intraveineuse de chloroforme.

Nous avons voulu vérifier les faits observés par MM. Clerc et Pezzi à propos de l'antagonisme de la quinine et du chloroforme. A cet effet, à la fin de notre expérience XIV, nous avons recherché l'effet de l'injection intraveineuse de ce toxique. Il s'agissait d'un chien de 7 kilogrammes. Chez le chien normal de ce poids, il suffit d'une dose de 2 c. c. de chloroforme en moyenne et de 3 c. c. au maximum pour provoquer immédiatement l'arrêt du cœur : Or, comme nous nous y attendions, chez ce chien quinidisé nous avons pu injecter 3 c. c. de chloroforme sans provoquer aucun changement dans l'état du

cœur. Deux minutes plus tard, une nouvelle injection de 1 c. c. a provoqué un ralentissement progressif mais sans arrêt ; deux minutes plus tard encore, nous avons fait une 3e injection de 2 c. c. ; nous avons observé un ralentissement très marqué avec forte diminution de l'énergie des contractions, mais toujours pas d'arrêt. L'animal avait reçu alors une dose totale de 6 c. c. de chloroforme, en cinq minutes. Il nous a fallu suspendre la respiration artificielle pour amener sa mort.

Nous avons voulu vérifier systématiquement cette résistance du chien quinidisé à l'action du chloroforme. Pour de semblables recherches, il fallait tenir compte du fait que le chloroforme injecté par voie intraveineuse s'élimine très rapidement. L'injection doit donc être brutale et massive. Il est impossible de sommer les injections (comme dans le cas de l'ouabaïne par exemple) et il ne faut tenir compte que de la dose injectée en une seule fois. Il fallait donc adopter une dose étalon, qui chez le chien normal provoque dans tous les cas la mort du cœur, et observer si, injectée au chien quinidisé, elle produirait des effets différents.

Nous avons commencé par adopter la dose de 1/2 c. c. par kilogr. Nous avons été ainsi amenés à faire l'expérience suivante :

Expérience XVI. — 7 février 1922. — Chien : 7 kilogr. 300. Chloralosé. Tracés auriculaires et ventriculaires sur le cœur à nu.

16 h. 26. — *Quinidine : injection intraveineuse de 0 gr. 10 (un centigr. 1/2 par kilogr.).*

16 h. 34. — Nouvelle injection intraveineuse de 0 gr. 04 de quinidine.

Dose totale ; 0 gr. 14, *soit 2 centigrammes par kilogr.*

16 h. 44. — Injection intraveineuse *de 3 c. c. 1/2 de chloroforme (1/2 c. c. par kilogr.).*

16 h. 45. — Pas de changement du rythme.

16 h. 49. — Diminution légère de l'amplitude des contractions cardiaques.

16 h. 52. — Diminution progressive de l'amplitude des contractions et ralentissement, mais pas d'arrêt.

17 h. 10. — Injection intraveineuse de *3 c. c. 5 de chloroforme* (1/2 c. c. par kilogr.).

Le ralentissement persiste mais sans autre modification.

17 h. 15. — Injection intraveineuse de 7 c. c. de chloroforme (soit 1 c. c. par kilogr.). Au bout d'une minute, les battements auriculaires diminuent jusqu'à devenir presque imperceptibles, mais les battements ventriculaires persistent, quoique faibles.

17 h. 17. — Les battements auriculaires s'arrêtent. Puis au bout de vingt secondes, arrêt des battements ventriculaires.

On voit donc qu'ici, une dose de 1/2 c. c. de chloroforme par kilogramme n'a amené qu'un ralentissement et un affaiblissement de l'énergie cardiaque sans arrêt du cœur. Une nouvelle dose de 1/2 c. c. de chloroforme par kilogramme injectée vingt-cinq minutes plus tard, n'a pas réussi non plus à produire l'arrêt du cœur. Il a fallu, pour arriver à ce résultat, une 3e dose de chloroforme, celle-ci de 1 c. c. par kilogramme.

Dans notre expérience XXV décrite ci-dessus, où nous avions étudié l'action simultanée de la quinidine

sur l'excitabilité du vague et du sympathique et sur l'arythmie produite par la nicotine, nous avons repris, en fin d'expérience, cette question de chloroforme.

Il s'agissait d'un chien de 9 kgr. 500 qui avait reçu 0 gr. 30 de quinidine, soit *3 centigrammes par kilogramme*. Nous avons pratiqué une injection intraveineuse de 5 c. c. de chloroforme, c'est-à-dire *1/2 c. c. par kilogramme.*

Nous n'avons observé aucune modification du rythme cardiaque. Deux minutes après nous avons injecté de nouveau 10 c. c. de chloroforme, *soit 1 c. c. par kilogramme.*

Nous avons vu apparaître au bout de quelques minutes, un ralentissement progressif des contractions avec affaiblissement de l'énergie cardiaque, mais pas d'arrêt du cœur. Dix minutes après cette 2e injection de chloroforme le cœur battait encore quoique très faiblement. Il a fallu arrêter la respiration artificielle pour obtenir l'arrêt du cœur.

On voit que, alors que chez le chien normal une quantité de chloroforme égale à 1/2 c. c. par kilogramme, en injection intraveineuse massive, arrête presque immédiatement le cœur chez le chien normal ; cette même dose n'entraîne, chez un chien quinidisé qu'un ralentissement et qu'un affaiblissement léger des contractions cardiaques : une dose double, c'est-à-dire 1 c. c. de chloroforme par kilogramme, ne parvient pas non plus à produire l'arrêt du cœur, et il faut atteindre la dose de 2 c. c. par kilogramme pour arriver à ce résultat.

D'où provient cette résistance anormale du cœur à

l'action du chloroforme que semble produire sur cet organe l'injection préalable de la quinidine ? Nous avouons ne pas le savoir. La quinidine ayant, comme nous le verrons un effet dépresseur sur toutes les fonctions du myocarde, et le chloroforme, en injection intraveineuse, provoquant de son côté une sidération brutale de celui-ci ; on ne s'explique pas, *à priori,* que l'influence de la première puisse neutraliser l'effet du second. Il y a cependant là un phénomène qui ne nous paraît pas douteux. Il ne nous a pas été possible de faire à ce sujet, des recherches suffisamment approfondies pour en donner une explication rationnelle. Aussi nous contentons-nous de le signaler.

CHAPITRE VII

ANALYSE DE L'ACTION DE LA QUINIDINE SUR LA CONTRACTION CARDIAQUE

Ce chapitre comprendra :

1° L'analyse de l'action de la quinidine sur les fonctions du myocarde ;

2° L'analyse de l'action de la quinidine sur les modificateurs nerveux extrinsèques du rythme cardiaque.

Nous passerons rapidement sur les faits déjà étudiés à propos de la quinine, pour nous étendre plus longuement sur ceux qui, sans être particuliers à la quinidine, ont fait l'objet de recherches spécialement approfondies à propos de ce dernier alcaloïde.

§ 1. — Action de la quinidine sur les fonctions du myocarde.

C'est par l'étude de l'action sur les fonctions du myocarde que nous commencerons.

Il s'agit ici comme pour la quinine, d'une action modératrice de toutes ses fonctions, et la quinidine, comme son isomère est essentiellement un modérateur, un sédatif du myocarde et à la limite de son action, un paralysant. On peut donc lui décrire, comme à la quinine :

des actions chronotrope négative, bathmotrope négative, inotrope négative et dromotrope négative.

I. — Action sur la fonction chronotrope (*Action chronotrope négative*).

La quinine agit-elle directement sur le nœud sinusal pour diminuer le nombre des incitations ?

Les auteurs sont, à ce sujet, d'avis différents.

D'après Santesson, la quinine a une action tout à fait particulière sur le rythme sinusal et par conséquent sur la fréquence des battements du cœur isolé ; celle-ci la différencierait de la quinine qui agirait beaucoup plus sur la fonction de contractilité que sur la fonction chronotrope.

Voici les précisions données à ce sujet par Santesson : si l'on additionne de quinidine le liquide de perfusion dans la proportion de 1/30.000, on ne modifie pas le rythme du cœur (au contraire la quinine agit déjà à cette dilution). A la dilution de 1/20.000 on voit diminuer légèrement le nombre et l'énergie des battements. A la dilution de 1/10.000, l'action bradycardisante est très marquée. A 1/5.000, les contractions sont espacées et très faibles sans qu'il se produise d'arrêt du cœur.

Frédéricq et Terroine, dans leurs expériences comparatives sur l'action de différents corps de la série quinique sur le cœur isolé, conclurent que la quinidine exerce une action égale sur le rythme sinusal et sur l'énergie des contractions du myocarde.

Schott admet de même que la quinidine exerce une action bradycardisante sur le rythme sinusal.

Boden et Neukirch, sur le cœur isolé du lapin et de fœtus humain, admettent également que la quinine produit une bradycardie sinusale qui serait la cause essentielle du ralentissement du rythme. Celui-ci offre les caractères suivants : avec une dilution de quinidine à 1/100.000, la fréquence tombe de 150 à 100, en même temps que les contraction systoliques du cœur deviennent plus faibles. Si l'on continue le passage de la quinidine, la fréquence tombe à 90 puis à 80 et enfin le cœur s'arrête : d'abord les oreillettes, puis les ventricules.

D'autre part, d'après ces auteurs, la quinidine peut provoquer également l'apparition d'arythmie sinusale. Enfin, lorsqu'il existait une tachycardie sinusale sous l'influence de la quinidine, celle-ci disparaît.

Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp concluent de leurs expériences que la quinidine agit également sur le rythme sinusal et sur la fonction de contractilité du myocarde. Voici les faits qu'ils ont observés au point de vue de la modification de fréquence sous l'influence de la quinidine : le nombre des pulsations, tant chez les mammifères que chez les grenouilles, diminue proportionnellement à l'augmentation de la dose. Pour préciser, une injection de 0 gr. 04 par kilogramme chez le chien et de 0 gr. 002 chez la grenouille, diminue de moitié la fréquence du rythme. Cette action bradycardisante ne dépend nullement des vagues, car la section de ceux-ci ne modifie pas le phénomène : elle est due à une action directe de l'alcaloïde sur le sinus.

Enfin, Lewis note aussi la diminution de la fréquence

du rythme sinusal sous l'influence de la quinidine. Chez le chien, il a constaté, suivant les doses, une diminution du nombre des pulsations par minute de 30, 40 ou 80. Cette action bradycardisante est la même chez le chien atropinisé ou non-atropinisé.

Hoffmann au contraire, émet l'opinion que la quinidine n'a aucune action sur le sinus, et qu'elle ne modifie pas la fréquence du rythme.

Pour notre part, nous pensons que cette action chronotrope négative de la quinine est très réelle. Elle n'est pas la seule cause de la bradycardie quinidique, qui est également, comme nous le verrons, une conséquence de la diminution de l'excitabilité ; mais seule, une action directe sur le sinus peut produire un effet aussi marqué et aussi constant. Nous l'avons observé en effet dans toutes nos expériences, précédé ou non d'une période d'accélération, dûe, comme nous le verrons, à la diminution de l'excitabilité du vague (v. aussi quinine).

Ce ralentissement est produit la plupart du temps dès la dose de 1 centigramme par kilogramme d'animal.

II. — Action sur l'excitabilité

(*Action bathmotrope négative.*)

La quinidine diminue fortement l'excitabilité du myocarde. Les expériences des divers auteurs qui ont étudié son action physiologique ainsi que les nôtres propres, le démontrent indiscutablement.

Il en existe des preuves de divers ordres, analogues

à celles que nous avons rencontrées quand nous avons traité de l'action bathmotrope négative de la quinine.

1° *Preuves de l'action bathmotrope négative de la quinidine.*

A. — Modifications des tracés électrocardiographiques.

a) *Chez les animaux.* — Schott a observé un allongement de l'onde P qui devient trapézoïdale, peu de modifications de l'onde R, une augmentation considérable de la dépression S, des aspects variables de l'onde T qui dans certains cas est beaucoup moins élevée que normalement, et dans d'autres ne subit pas de modifications.

Boden et Neukirch ont constaté les modifications suivantes du tracé électrocardiographique. Avec une dilution de quinidine à 1/100.000 (qui produit une chute de la fréquence de 150 à 100) l'onde P devient plus basse et plus large ; l'onde R est étalée. La dépression S et l'onde T disparaissent. Avec une dilution de quinidine à 1 50.000 (qui fait tomber la fréquence à 90 puis à 80), ces modifications s'accentuent : l'onde P finit par disparaître.

T. Lewis observe également des modifications des tracés électriques (électrocardiogrammes ventriculaires en dérivation II). Parmi ceux-ci, celui qui indique plus spécialement un trouble de l'excitabilité est, d'après lui, une augmentation de l'amplitude de l'onde T.

b) *Chez l'homme sain.* — Bock a fait ingérer de la quinine à 4 sujets normaux ; le premier a pris 12 gr. 60 en neuf jours ; le deuxième, 10 gr. 70 en huit jours, le troisièms, 8 gr. 10 en cinq jours, le quatrième 5 gr. 20 en quatre jours, Bock n'observa aucune modification de l'état général ni du nombre des pulsations, mais nota les modifications électrocardiographiques suivantes : affaiblissement de l'onde T dans 4 cas, élargissement et affaiblissement de celle-ci dans 3 cas, abaissement de l'onde R d'une façon constante.

c) *Chez les malades traités par la quinidine.* — On a constaté des modifications analogues. Frey note une diminution constante de la hauteur de l'onde T, tandis que les autres accidents du tracé ne sont pas influencés. Il a observé d'autre part, un allongement de l'onde P qui traduirait, d'après lui, une diminution de l'excitabilité au niveau de l'oreillette. Von Bergmann au contraire n'a jamais observé de modifications de l'onde P, mais il a vu l'onde T subir des variations importantes ; tantôt elle est très accusée, tantôt au contraire plus basse.

On voit que ces modifications de la hauteur et de la forme des ondulations électrocardiographiques sont infiniment variables. Les différents auteurs les ont rencontrées d'une façon pour ainsi dire constante. Or, nous savons que la différence de hauteur et d'aspect des accidents de l'électrocardiogramme indiquent des troubles de l'excitabilité (sans que l'on puisse préciser davantage), tandis que les variations de leurs rapports entre eux (variations de leur place les uns par rapport aux autres, variations de longueur de l'intervalle qui les sépare) tra-

duisent, dans l'ensemble, des troubles de la conductibilité (v. plus loin : action dromotrope négative de la quinidine).

Parmi ces modifications de forme des différentes ondes, du tracé électrique, les plus constantes semblent être, d'après les documents recueillis, celles qui portent sur l'onde T.

B. — Résistance anormale à l'excitation faradique du myocarde des animaux quinidisés.

Pour produire par excitation faradique, soit des extrasystoles, soit la fibrillation auriculaire, il faut un courant d'une intensité plus considérable chez l'animal quinidinisé que chez l'animal normal. Le même phénomène a été constaté à propos de la quinine : il traduit, à n'en pas douter, une diminution de l'excitabilité myocardique.

Les expériences qui ont démontré ce fait, rappellent en tous points celles de Clerc et Pezzi et celles de Hecht et Rothberger à propos de la quinine. Elles furent de deux ordres : ou bien l'on rechercha l'intensité minima nécessaire pour provoquer la fibrillation ou les extrasystoles chez l'animal normal, puis on fait la même recherche chez l'animal quinidisé ; ou bien on produisit fibrillations et extrasystoles par excitation faradique, puis on chercha à les supprimer par une injection intraveineuse de quinidine.

Nous n'insisterons pas sur ces expériences que Hofmann, Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp en Argentine, Cohn et Levy aux Etats-Unis, T. Lewis en Angleterre, ont successivement répétées.

Dans l'ensemble ils permirent de constater les faits suivants :

1° Il faut une intensité faradique beaucoup plus grande pour provoquer une extrasystole ventriculaire après injection de quinidine chez la grenouille (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp), et chez le chien (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp, Lewis, Cohn et Lévy);

2° Il est impossible de produire la fibrillation auriculaire par excitation faradique sur le cœur isolé arrosé de quinidine (Boden et Neukirch, Hoffmann) et pas davantage sur le cœur du chien *in situ,* après injection intra-veineuse de quinidine (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp);

3° La fibrillation auriculaire est brusquement arrêtée par une injection intraveineuse de quinidine faite au cours même de l'excitation faradique, chez le chien (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp) et sur le cœur isolé par l'addition de quinidine au liquide de perfusion pendant l'excitation faradique (Boden et Neukirch);

4° La fibrillation ventriculaire elle-même peut être arrêtée par la quinidine (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp).

C. — **Suppression, sous l'influence de la quinidine, des arythmies provoquées par injection intraveineuse de substances toxiques.**

Sur ce point, il nous faut citer les faits observés avec l'adrénaline par Boden et Neukirch, et les faits que nous avons observés nous-mêmes avec la nicotine et avec l'ouabaïne.

1° — *L'adrénaline,* lorsqu'elle est ajoutée au liquide de Locke, dans la méthode du cœur isolé, provoque, à raison de 1/20 p. 1000 une augmentation de la fréquence du rythme, et à raison de 1 milligramme p. 1000 l'appartiion d'une tachycardie intense avec extrasystole (Boden et Neukirch). Or, ces auteurs ont montré qu'après addition de quinidine à raison de 1/100.000 on voit disparaître cette action de l'adrénaline et le rythme du cœur isolé redevenir normal. La quinidine ne peut ici supprimer ces effets de l'adrénaline qu'en diminuant l'excitabilité du myocarde ;

2°. — D'autre part, nous avons vu que la *nicotine* d'une part, *l'ouabaïne* d'autre part, provoquent à un moment donné l'apparition d'une fibrillation auriculaire, qui, si elle s'explique, au moins en partie, par l'excitation du vague, n'en traduit pas moins, en même temps, un état d'hyperexcitabilité du myocarde. Dans toutes ces actions pharmaco-dynamiques sur le cœur, en effet interviennent également, selon toute vraisemblance, des facteurs différents : des influences s'exercent à la fois sur les terminaisons intracardiaques du vague et du sympathique, sur le système nerveux autonome de l'organe, et sur les fibres musculaires elles-mêmes sans qu'il soit possible, dans l'état actuel de nos connaissances, d'attribuer telle action exclusivement à telle ou telle cause ; on ne peut parler que d'effets prédominants, et rien de plus.

Or, nous avons vu que la quinidine supprime la fibrillation auriculaire nicotinique (expér. IV, VI, XXV) et s'oppose jusqu'à un certain point à l'établissement

de la fibrillation auriculaire ouabaïnique (expér. XII et XX); on peut admettre que cette influence neutralisante de l'alcaloïde, si elle ne s'explique pas exclusivement, comme nous le verrons, par une diminution de l'excitabilité du myocarde, démontre du moins, indiscutablement, la réalité de cette action bathmotrope négative.

Tout récemment MM. Tiffeneau et Boyer ont obtenu des résultats analogues et qui appellent les mêmes réflexions, en faisant agir l'une sur l'autre la quinidine et la pelletiérine (v. aussi action bathmotrope négative de la quinine, p. 71).

D. — Augmentation de la chronaxie du muscle cardiaque.

La méthode toute récente d'étude des fonctions du muscle cardiaque par détermination de sa chronaxie, méthode à laquelle Mlle Catherine Veil a consacré une thèse récente, peut être un guide précieux pour l'étude des troubles de son excitabilité sous l'influence des médicaments. Ce sont Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp qui ont eu le grand mérite d'ouvrir la voie sur ce point à propos de la quinidine.

Voici le résumé de leurs expériences à ce sujet. Ils ont soumis des pointes du cœur isolées de grenouilles à des concentrations variables de quinidine et ont observé les modifications de leur chronaxie, comparativement à des pointes du cœur plongées dans un liquide de perfusion normal. Avec une solution de quinidine à 1/100, ils virent en moins de cinq minutes, la rhéo-

base et la chronaxie augmenter assez pour rendre l'excitation impossible. Avec une solution à 1 p. 500, ils virent la chronaxie augmenter avant la rhéobase et atteindre en une demi-heure 5 fois la valeur initiale. Avec une solution à 1 p. 1000 la rhéobase varia lentement tandis que la chronaxie augmenta progressivement et atteignit en une demi-heure le double de sa valeur initiale.

D. — **Apparition de dissociation auriculoventriculaire.**

Les mêmes auteurs ont observé chez les grenouilles des dissociations auriculaires, soit typiques (p. ex. 7 contractions auriculaires pour une ventriculaire) soit inversées (les contractions ventriculaires devenant plus nombreuses que les auriculaires). Ils insistent sur le fait que ces phénomènes étant essentiellement variables sont dus d'après eux, non à un trouble de la conductibilité, mais à un trouble de l'excitabilité, ou pour préciser, à des variations de l'excitabilité des différentes parties du cœur. Dans certains cas la quinidine aurait une action toxique plus grande sur le ventricule que sur l'oreillette : le nombre des systoles auriculaires deviendrait alors plus grand et la dissociation serait typique ; dans d'autres cas elle agirait davantage sur l'oreillette que sur le ventricule, le ventricule battrait alors à une fréquence plus grande que l'oreillette et l'on assisterait à l'apparition d'une dissociation inversée.

2° *Caractères de l'action bathmotrope négative de la quinidine.*

A. — Il s'agit d'un trouble de l'excitabilité *prédominant au niveau de l'oreillette.*

B. — Cette diminution de l'excitabilité consiste en *l'allongement de la période réfractaire* ou inexcitable du muscle cardiaque et tout particulièrement des fibres auriculaires.

Ce fait, nous l'avons vu, avait été admis pour la quinine. Pour la quinidine, Frey, ainsi que Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp ont soutenu la même opinion. Mais c'est à Lewis que revient le mérite d'avoir établi ce fait d'une manière indiscutable, en parvenant, au moyen du dispositif expérimental décrit plus haut, à préciser la valeur de cet allongement ; d'après ses calculs, celui-ci atteindrait dans le muscle auriculaire, suivant les doses de quinidine injectées, une valeur de 50 à 100 p. 100. La plus grande part, sinon la totalité des modifications de l'excitabilité de l'oreillette doit être, suivant le physiologiste anglais, attribué à cet allongement de la période réfractaire.

3° *Conséquences de l'action bathmotrope négative de la quinidine.*

Elles sont au nombre de 2 :

1° *Ralentissement du rythme.* — La diminution de l'excitabilité et l'action chronotrope négative déjà dé-

crite en sont les deux facteurs essentiels. Nous avons vu, à propos de la quinine, par quel mécanisme la diminution de l'excitabilité est cause de ce ralentissement (v. p.).

2° *Suppression de la fibrillation auriculaire.* — Nous reviendrons sur ce point tout à l'heure.

III. — Action de la quinidine sur la contractibilité (*Action inotrope négative*).

1° *Preuve de cette action inotrope négative.*

A. — *Diminution de la hauteur des tracés mécaniques* sous l'influence de l'injection intraveineuse de quinidine. Nous avons toujours trouvé cette action plus précoce et plus accentuée au niveau de l'oreillette qu'au niveau du ventricule.

B. — *Aspect péristaltique de la contraction cardiaque* (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp). — Au lieu que le cœur se contracte en masse on voit la contraction se propager successivement dans les différentes parties du muscle.

C. — *Action sur la tonicité du myocarde.* — La tonicité est le pouvoir que possède le muscle cardiaque de s'opposer à la dilatation de ses cavités.

Hoffmann avait noté que sous l'influence de la quinidine la paroi de l'oreillette devient œdémateuse et s'étale; cet effet étant proportionnel à la quantité de quinidine.

Pour notre compte, lorsque nous avons produit l'arrêt du cœur, avec une dose toxique de quinidine, nous

avons vu le phénomène se produire de la façon suivante : les contractions devenaient vermiculaires, et le cœur s'étalait, se détendait, donnant l'impression de devenir absolument mou et flasque ; c'était un aspect de tous points inverse de celui qu'on observe lors de l'arrêt du cœur par des substances excitatrices de l'organe, comme l'ouabaïne, par exemple : le cœur est alors rigide et contracturé.

2° *Conséquences de cette action inotrope négative.*

La quinidine, diminuant la capacité qu'a le myocarde de réagir à l'excitation par une contraction énergique, entraîne par cela même une diminution de l'ampleur des contractions et par suite une diminution du travail utile du cœur, proportionnelle à la dose d'alcaloïde injectée. Cette diminution de l'ampleur des contractions jointe au ralentissement du rythme constitue ce qu'on peut appeler l'effet dépresseur global de la quinidine sur le myocarde, élément essentiel de son action physiologique. Cet effet dépresseur, nous le savons, a été observé par tous les auteurs qui ont étudié expérimentalement cet alcaloïde.

Pour Hoffmann, il consiste uniquement en une diminution de l'ampleur des contractions, sans action sur la fréquence.

Pour Santesson au contraire, l'effet sur la fréquence, on l'a vu, est plus marqué que l'effet sur l'ampleur des contractions.

Enfin pour Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp, pour Lewis, les deux effets ont une importance égale.

Pour notre part, nous avons toujours constaté, dans nos expériences sur le chien, à la suite d'injections intraveineuses de sulfate de quinidine, que le ralentissement du rythme et la diminution d'ampleur des contractions marchaient de pair. Nous nous sommes efforcés tout particulièrement de déterminer l'importance de cet effet dépresseur en proportion des doses injectées et du fractionnement de ces doses. Voici les faits que nous avons constatés.

1° *A la dose de 2 centigrammes par kilogramme* injectés d'emblée, nous avons observé, soit l'arrêt du cœur en diastole (expér. I) soit le ralentissement avec diminution de l'amplitude des contractions sans arrêt du cœur (expér. XIV). Dans l'expérience XXV, une première injection de 1 centigramme par kilogramme avait produit un effet tonique (v. plus loin p. 209), une 2e injection de 1 centigramme par kilogramme portant la dose totale à 2 centigrammes, provoqua le ralentissement et l'affaiblissement des contractions; une 3e injection de la même dose (soit une dose totale de 3 centigr. qar kilogr.) accentua cet effet, mais n'amèna par l'arrêt du cœur.

2° *A la dose de 1 centigr. 1 2 par kilogramme* nous avons obtenu : soit la paralysie progressive du cœur avec arrêt en diastole (expér. II), soit le ralentissement et l'affaiblissement sans arrêt du cœur (expér. III. où cette dose fut injectée en deux fois à vingt minutes d'intervalle, et expér. XXVI où elle fut injectée d'emblée).

3° *A la dose de 1 centigramme par kilogramme* nous avons obtenu constamment un effet dépresseur marqué

sur le myocarde, dans les expériences XXIV, IV, VI, VII. Cet effet a subi une augmentation nette lorsqu'on a répété l'injection (expér. XXIV).

L'effet dépresseur de la quinidine sur le myocarde est donc constant. Il apparaît chez le chien, en injection intraveineuse à partir de la dose de 1 centigramme par kilogramme. Son intensité subit de larges variations individuelles, puisqu'on peut provoquer la paralysie complète avec 1 centigr. 1/2 par kilogramme ou au contraire ne pas provoquer d'arrêt du cœur avec 2 centigrammes. Mais son intensité dépend surtout d'un fait très important, de la valeur de la dose initiale : alors qu'une dose initiale de 1 centigr. 1/2 par kilogramme peut provoquer l'arrêt du cœur, en revanche il est frappant de voir qu'il se produit une accoutumance rapide du cœur à l'alcaloïde, si bien qu'en fractionnant les doses, on peut arriver à la dose de 3 centigrammes par kilogramme sans provoquer l'arrêt du cœur ni même une accentuation notable de l'état de dépression du myocarde. Nous croyons que dans ces conditions, on peut augmenter la dose de l'alcaloïde. C'est là un phénomène de tachyphylaxie, bien connu par ailleurs et que nous nous sommes bornés à vérifier en ce qui concerne l'action physiologique de la quinidine.

IV. — Action sur la conductibilité
(*Action dromotrope négative*).

Nous insisterons sur l'action dromotrope négative de la quinidine, car elle a fait l'objet de travaux nombreux et précis, qui ont permis d'acquérir des données nou-

velles dont on ne trouve pas l'équivalent dans les recherches correspondantes sur la quinine.

1° *Diminution de la conductibilité auriculo-ventriculaire.*

A. — **Preuves de celle-ci.**

Elle est démontrée par les faits suivants :

a) *Allongement de l'espace As. et Vs. sur les tracés mécaniques.*

Nous avons vu précédemment que lorsqu'on prend sur le cœur d'un chien mis à nu, des tracés auriculaire et ventriculaire, si l'on mesure l'espace qui sépare l'onde systolique auriculaire de l'onde systolique ventriculaire, on trouve normalement un intervalle de temps minime, équivalent à 1/10 de seconde environ et qu'on appelle l'intervalle As. Vs. Or, nos expériences nous ont montré, en prenant des fractions de tracés à grande vitesse, que cet intervalle As. Vs. subit, sous l'influence de la quinidine, un allongement des plus nets.

Dans notre expérience II, sous l'action d'une dose de quinidine égale à 3 centigrammes par kilogramme, l'espace As. Vs. est passé de 1/10 de seconde à 1/5 de seconde.

Dans notre expérience VII il est passé de 1/10 de seconde à 1/6 de seconde. Nos observations sur ce point concordent absolument avec celles de MM. Clerc et Pezzi à propos de la quinine.

b) *Allongement de l'intervalle PR sur les tracés électrocardiographiques.*

C'est un phénomène absolument correspondant au précédent puisque l'onde P de l'électrocardiogramme caractérise la systole auriculaire et l'onde R, le point culminant de la systole ventriculaire.

Cet allongement de PR a été observé chez des sujets normaux, après injection de quinidine, par Bock et von Bergmann. Expérimentalement, il a été noté par Schott, par Boden et Neukirch et par Lewis. Celui-ci a constaté la permanence de ce phénomène, soit que la quinidine agisse sur le rythme auriculaire normal, soit qu'elle fasse sentir son action sur une oreillette battant à une fréquence élevée, sous l'influence d'une excitation électrique.

c) *Apparition de phénomènes de dissociation auriculo-ventriculaire.*

Schott a constaté électrocardiographiquement l'apparition d'une dissociation auriculoventriculaire augmentant progressivement d'intensité suivant les doses ; aux petites doses, l'absence intermittente d'une contraction ventriculaire, puis une contraction ventriculaire pour deux contractions auriculaires, enfin l'apparition de 4 ou 5 systoles auriculaires pour une seule ventriculaire. Mais il n'a jamais constaté d'automatisme ventriculaire vrai avec dissociation complète. Boden et Neukirch, de même, ont vu apparaître un automatisme ventriculaire vrai avec dissociation complète et bradycardie ventriculaire. Lewis a montré que si l'on produit, par excitation faradique, des contractions très rapides de l'oreillette, l'injection de quinidine amène un arrêt du ventricule, par blocage auriculoventriculaire. Ces acci-

dents de dissociation et de blocage indiquent une diminution évidente de la conductibilité auriculoventriculaire.

B. — Siège des troubles de la conduction auriculoventriculaire.

Il n'y a encore que peu de données sur ce point.

Boden et Neukirch admettent qu'il existe une altération élective de points multiples du faisceau unitif : nœud sino-auriculaire, nœud de Tawara, faisceau de His. Ce trouble de la conductibilité ne serait donc pas localisé au nœud de Tawara, mais la quinidine serait capable de faire apparaître des centres de battements isolés dans le ventricule. Ces conclusions concordent avec les faits observés à propos de la quinine par MM. Clerc et Pezzi. Ceux-ci ont démontré, en effet, que celle-ci produit une impression globale du système unitif et que la diminution de la conductibilité n'est nullement limitée au nœud de Tawara.

2° *Diminution de la conductibilité intra-auriculaire.*

Celle-ci a été étudiée d'une façon systématique par Lewis dans un travail récent. Le physiologiste anglais s'est efforcé de mesurer l'intervalle de conductibilité intra-auriculaire, ou l'intervalle de temps qui s'écoule entre le passage de la conduction d'une fibre de l'oreillette à l'autre : il l'appelle *inter-intrinsic intervall* et par des mesures très précises sur lesquelles nous ne

pouvons insister, en mesurant le temps employé pour qu'une excitation électrique franchisse l'espace séparant deux électrodes fichées dans l'oreillette, il est parvenu à en déterminer la valeur précise. Il a constaté que l'injection intraveineuse de quinidine augmente cet intervalle : cette augmentation est de 50 ou 100 °/₀ dès la première injection de 1 centigramme de l'alcaloïde par kiiog. La courbe auriculaire peut devenir irrégulière, ce qui est dû à un blocage intra-auriculaire.

Par conséquent, d'après Lewis, la quinidine produit au niveau de l'oreillette deux phénomènes essentiels :

1° *Allongement de la période réfractaire*, sur lequel nous avons insisté plus haut ;

2° *Diminution de la conductibilité intra-auriculaire* et action favorisante sur la création de blocages intra-auriculaires.

3° *Diminution de la conductibilité intraventriculaire.*

Celle-ci a été mise en lumière par Lewis qui a montré que le complexe ventriculaire de l'électrocardiogramme, chez le chien, est constamment allongé, et que cet allongement est proportionnel à l'allongement de PR et à l'allongement de « l'inter-intrinsic intervall ». Enfin von Bergmann a vu dans certains cas, chez des malades, l'allongement de l'espace RT.

§ 2. — **Action de la quinidine sur les modificateurs nerveux extrinsèques du cœur** (*nerf vague et nerf sympathique*).

I. — Action de la quinidine sur l'appareil inhibiteur (nerf vague).

La quinidine a une action paralysante plus marquée encore que celle de la quinine sur l'excitabilité du vague.

1° *Preuves de l'action paralysante de la quinidine sur le vague.*

a) *Effets de l'excitation électrique du nerf avant et après la quinidine.*

Tant sur la grenouille que sur le chien, la quinidine en injection intraveineuse empêche l'arrêt du cœur par excitation du vague (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp); de plus elle neutralise l'effet de l'excitation du vague sur la conductibilité auriculoventriculaire, effet qui consiste en une diminution de cette conductibilité (Lewis).

Nos expériences nous ont conduit aux mêmes conclusions (voir expér. I, II, III, VI, XXV, XXVI). Dans tous les cas où nous l'avons recherché et *dès l'emploi d'une dose de 1 centigramme par kilogramme,* nous avons vu que, après une injection intraveineuse de quinidine, chez le chien, on n'obtenait plus l'arrêt du cœur par excitation faradique du vague.

Si l'on se souvient des résultats correspondants obte-

nus avec la quinine, on remarquera qu'ils diffèrent jusqu'à un certain point. Nous y reviendrons plus loin, quand nous comparerons les deux alcaloïdes.

b) *Effets de l'injection de quinidine sur certaines arythmies d'ordre toxique : arythmie causée par la nicotine* (expér. IV, VI, XXV) *et l'ouabaïne* (expér. XII, XV, XXVI).

Nous avons vu plus haut (p. 147 et 176), que l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire qui constituent la première phase de l'action de la nicotine, ainsi que l'arythmie extrasystolique provoquée par l'ouabaïne, sont la conséquence de l'excitation du vague par ces toxiques. Or, tous ces troubles du rythme sont supprimés par la quinidine (voir les expér. XII, XV, XX, et les expér. XXI, XXIII et XXIX où nous avons fait agir successivement l'ouabaïne, l'atropine et la quinidine).

2° *Caractères de l'action paralysante de la quinidine sur le vague.*

Lewis les a précisés. D'après l'auteur anglais, l'action de la quinidine sur les vagues précède son action sur le myocarde. Elle est immédiate, après une injection intraveineuse. Elle se produit chez le chien avec des doses de quinidine variant de un centigr. à un centigr. 1/2 par kilog, correspondant d'après Lewis à une dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 chez l'homme de poids moyen. L'action sur le myocarde au contraire ne se produit que quelques minutes après, et nécessite des doses plus fortes pour apparaître : aux doses indiquées ci-dessus,

les modifications du rythme cardiaque qu'on peut observer sont dues à la diminution d'excitabilité de l'appareil inhibiteur. D'autre part, d'après Lewis, la paralysie des vagues reste le plus souvent partielle et elle entraîne plutôt une atténuation de la conductibilité auriculoventriculaire qu'un ralentissement du rythme sinusal. Enfin, tout en apparaissant avant l'effet direct sur le myocarde, elle persiste aussi longtemps que ce dernier.

Nos propres expériences confirment dans l'ensemble les conclusions de Lewis. Toutes les fois que nous avons recherché les effets de la quinidine sur l'excitabilité faradique des inhibiteurs, nous avons constaté que ceux-ci devenaient inexcitables dès le début de l'injection intraveineuse (Expér. I, II, III, XXV, XXVI, VI). D'autre part, l'inexcitabilité, tout au moins incomplète, s'observait aux doses les plus faibles que nous ayons employées, à des doses qui, dans plusieurs cas, ne produisaient pas l'effet dépresseur habituel sur la contractilité du myocarde. Dans les expériences XXV, XXVI et VI, nous avons obtenu l'inexcitabilité totale avec 1 centigramme d'alcaloïde par kilogramme ; dans l'expérience III dès l'injection de 3/4 de centigramme.

3° *Conséquences de l'action paralysante de la quinidine sur le vague.*

L'excitation du vague ralentit les battements du cœur et diminue la conductibilité auriculoventriculaire. Sa paralysie par la quinidine entraînera donc les effets suivants :

a) *Accélération du rythme cardiaque avec augmentation de l'amplitude des contractions.*

Nous avons vu que l'effet paralysant sur le vague apparaît dès le début de l'action de la quinidine, avant que celle-ci n'influe sur le myocarde ; d'autre part, le sympathique, comme nous le verrons, est beaucoup moins atteint par l'alcaloïde ; aussi voit-on apparaître fréquemment, au début de son action physiologique, un effet tonique caractérisé par l'accélération du rythme avec augmentation de l'amplitude des contractions ; en effet, l'influence des accélérateurs n'est plus balancée par celle des inhibiteurs, et devient prépondérante. Cet effet tonique a été signalé par Lewis ; il a été observé également par Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp.

Le graphique n° 7 de leur monographie présente un début de tracé caractéristique de ce dernier, après injection intraveineuse de 1/2 milligramme de quinidine chez une grenouille. De même, chez le chien, les auteurs argentins signalent dans les premiers moments l'augmentation de la fréquence allant jusqu'à 190-200, et l'augmentation de l'énergie systolique. Lewis d'autre part a constaté que chez les malades l'injection de quinidine est fréquemment suivie d'une action tonique sur le ventricule : les battements cardiaques s'accélèrent et s'amplifient.

Nous avons, dans un certain nombre de nos expériences, observé cet effet tonique de la quinidine. Nous renvoyons sur ce point le lecteur à quatre de nos expérien-

ces : II, III, XIV et XXV. Dans l'expérience II, nous l'avons provoqué avec 2/3 de centigramme par kilogramme ; dans l'expérience III, avec 3/4 de centigramme par kilogramme ; dans l'expérience XXV elle a été très marquée avec une injection d'emblée de 1 centigramme par kilogramme ; dans l'expérience XIV enfin, nous l'avons observé avec 2 centigrammes par kilogramme. On voit que ses modalités d'apparition sont variables. Mais dans tous les cas où elle est apparue, nous l'avons observé dès la première injection de quinidine, comme premier effet physiologique de l'alcaloïde, et elle a disparu dès que nous avons injecté une nouvelle dose, pour faire place à l'effet dépressif sur la contraction cardiaque, qui est ici, comme pour la quinine, le point essentiel de l'action physiologique.

Enfin dans les quatre cas où nous avons observé cet effet tonique, nous l'avons vu coexister avec une inexcitabilité complète du vague au courant faradique ; nous reviendrons plus loin sur ce fait.

b) *Tendance à l'augmentation de la conductibilité auriculo-ventriculaire.*

D'après Lewis, une autre conséquence de la paralysie du vague par la quinidine est la suivante : l'excitation du vague diminuant la conductibilité auriculoventriculaire, sa paralysie entraîne une augmentation de celle-ci, et par conséquent s'oppose jusqu'à un certain point à l'action propre de l'alcaloïde sur le myocarde

qui tend à la diminuer ; aussi, selon que l'action sur le vague ou l'action sur le myocarde sera prépondérante, les effets de la quinidine sur la conductibilité auriculoventriculaire seront différents.

c) *Tendance à la diminution de la conduction intra-auriculaire.*

D'après Lewis, l'excitation du vague, qui diminue la conduction auriculoventriculaire, a des effets contraires sur la conduction intra-auriculaire : elle augmente celle-ci, et tend à supprimer les blocages intra-auriculaires. Il s'ensuit que la paralysie du nerf, sous l'influence de la quinidine, diminue cette conduction intra-auriculaire, tend à favoriser les blocages intra-auriculaires, et s'ajoute à l'action directe de l'alcaloïde sur la conduction des excitations dans les fibres musculaires des oreillettes.

On voit la complexité de tous ces phénomènes. Leur analyse minutieuse est importante, car, comme nous le verrons tout à l'heure chacun joue son rôle dans le mécanisme de l'action de la quinidine sur la fibrillation auriculaire.

II. — Action de la quinidine sur l'appareil accélérateur (sympathique)

Celle-ci a été beaucoup moins étudiée que la précédente. Nous ne connaissons, sur ce point, que les expériences de Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp, qui chez

le chien, ont injecté goutte à goutte une solution de quinidine dans la jugulaire et ont recherché son influence sur l'excitabilité du ganglion stellaire. Ils ont constaté que la quinidine la laissait intacte et en ont conclu qu'elle n'agit pas sur les accélérateurs.

Nos propres observations confirment dans l'ensemble cette manière de voir. Ici comme pour la quinine, nous envisagerons les effets produits sur la partie extracardiaque et les terminaisons intracardiaques de l'appareil accélérateur.

1° *Action de la quinidine sur le sympathique extracardiaque* (ganglion stellaire, anse de Vieussens).

Nous l'avons étudiée dans nos expériences XXIV, XXV et XXVI où nous avons excité le ganglion stellaire gauche par un courant faradique puis recherché si l'injection de quinidine modifierait l'effet produit. Ces 3 expériences nous ont donné le même résultat : après une dose de quinidine égale à un centigramme par kilogramme, nous avons constamment trouvé l'excitabilité du ganglion stellaire absolument intacte. Après une dose égale à 2 centigrammes par kilogramme, nous avons observé la suppression de l'accélération mais la persistance de l'augmentation de l'amplitude systolique ; celle-ci était aussi marquée qu'avant l'injection de l'alcaloïde.

2° *Action de la quinidine sur les terminaisons intracardiaques du sympathique.*

Pour la démontrer, il est nécessaire de rechercher quelle est l'influence de la quinidine sur les tachycardies qui caractérisent, d'une part la deuxième phase de l'action de la nicotine, d'autre part celle du chlorure de strontium sur le cœur du chien : nous savons en effet que l'une et l'autre sont dues à l'excitation du sympathique intracardiaque (voir plus haut, p. 146 et 152). Or, dans les expériences que nous avons réalisées avec la nicotine (IV, VII et XXV), alors que disparaissaient l'arrêt du cœur et la fibrillation auriculaire dues à l'excitation du vague, nous avons toujours vu persister intacte la phase de tachycardie. De même, dans les expériences réalisées avec l'ouabaïne, la quinidine n'a jamais pu supprimer l'accélération du rythme qui s'observe à une certaine phase de l'action de ce glucoside, et qui est due, comme nous le savons, à une excitation du sympathique.

Par contre, la crise de tachycardie paroxystique due à l'excitation du sympathique par le chlorure de strontium ne s'est pas reproduite chez le chien quinidisé (Expér. VII et XIV). Ces deux dernières expériences tendent donc à démontrer l'existence d'une diminution de l'excitabilité du sympathique intracardiaque sous l'influence de la quinidine. Toutefois, si celle-ci, étant donné ce dernier fait, nous paraît réelle, il nous semble qu'elle est moins marquée que l'effet analogue de la quinine.

En effet, alors que nous ne sommes jamais arrivés à supprimer par la quinidine, la tachycardie caractéristique de la deuxième phase de l'arythmie nicotinique, nous avons vu précédemment la quinine à la dose de 3 ou 4 centigrammes par kilogramme faire disparaître complètement cette accélération du rythme, pour ne laisser persister que l'augmentation concomitante de l'amplitude systolique.

3° *Conclusion*

Nous croyons donc pouvoir conclure de la façon suivante au sujet de l'action exercée par la quinidine sur l'appareil accélérateur :

a) On ne peut pas dire que le sympathique ne soit pas influencé par la quinidine, puisque d'une part, à dose suffisamment élevée de l'alcaloïde, on voit disparaître un des effets de son excitation faradique, l'accélération, et que d'autre part elle est capable de supprimer la crise de tachycardie due à l'injection intraveineuse du chlorure de strontium.

b) Mais cet effet est très peu marqué, il ne se produit qu'à de fortes doses, il est toujours incomplet et partiel. Il n'est en proportion ni avec l'effet paralysant exercé sur les inhibiteurs, ni avec l'effet direct de l'alcaloïde sur le myocarde.

CHAPITRE VIII

ANALYSE DE L'ACTION DE LA QUINIDINE SUR LA FIBRILLATION AURICULAIRE

C'est là une question du plus haut intérêt à la fois pratique et scientifique, puisque l'effet recherché en thérapeutique est précisément l'effet sur la fibrillation spontanée.

Or, il existe, au point de vue de la façon dont se produit la fibrillation, plusieurs théories, et suivant que l'on adoptera l'une ou l'autre, on s'expliquera différemment l'influence neutralisante de la quinidine .

I. — Théorie des centres multiples d'excitation, par hyperexcitabilité (Rothberger et Winterberg, Frey, Hoffmann).

La fibrillation auriculaire serait uniquement sous la dépendance d'une exaltation de l'excitabilité, se traduisant par une diminution extrême de la période réfractaire du muscle cardiaque, et par la possibilité à un grand nombre de stimulis nés de points différents d'exciter l'oreillette à des intervalles extrêmement rapprochés, d'où l'apparition de contractions très rapides, mais à effet mécanique minime ou nul. Le point d'origine des incitations se trouverait dans le segment du faisceau

unitif qui va du sinus coronaire aux ventricules, en passant par la région du nœud de Tawara. Ce segment en effet possède une excitabilité toute particulière, et Haberlandt a pu provoquer la fibrillation, tant auriculaire que ventriculaire, en faisant porter une excitation à la partie supérieure ou inférieure de cette région.

Or, la quinidine comme la quinine a une action sédative intense sur l'excitabilité du nœud de Tawara et ses connexions inférieures et supérieures, et l'on peut expliquer ainsi son action neutralisante sur la fibrillation.

Frey a repris cette théorie. Il considère également la fibrillation comme une réaction pure d'hyperexcitabilité, comme une espèce de tétanisation imputable à l'extrême raccourcissement de la période réfractaire. La quinidine agirait donc avant tout, en allongant celle-ci.

Hoffmann admet également que la fibrillation pathologique est essentiellement une réaction d'hyperexcitabilité du muscle : celle-ci serait provoquée par un agent chimique encore inconnu, et la quinidine agirait en thérapeutique en neutralisant l'action de cet agent chimique, comme elle neutralise l'action du courant faradique.

II. — Théorie du mouvement circulaire, par diminution de la période réfractaire, et blocage intra-auriculaire (Mines et Garrey, Lewis).

D'après Mines et Garrey, la fibrillation résulte à la fois d'une diminution de la période réfractaire, conséquence d'un état d'hyperexcitabilité du muscle cardia-

que, et d'une tendance au blocage intra-auriculaire, due à une diminution de la conductibilité intra-auriculaire. Il en résulte l'apparition d'un mouvement circulaire sans fin dans l'oreillette, d'un *circus movement* selon l'expression des auteurs anglais.

Lewis a repris cette théorie et l'a étayée par des mesures précises. Il en a tiré une explication de l'action de la quinidine (et de la quinine par conséquent) qui nous paraît des plus rationnelles et que nous allons exposer ici.

D'après lui, la fibrillation est essentiellement sous la dépendance de l'établissement d'un *circus movement* dans l'oreillette. Pour que celui-ci se produise et se maintienne, il faut trois conditions :

1° Que la longueur de la période réfractaire soit anormalement courte ;

2° Que le chemin parcouru par l'onde soit long ;

3° Que la vitesse de propagation de l'onde soit lente.

Il faut donc, pour voir apparaître le *circus movement* dans l'oreillette, deux états particuliers, anormaux de celle-ci, une augmentation de son excitabilité créant le raccourcissement de la période réfractaire et une diminution de sa conductibilité créant des blocages intra-auriculaires.

1° *Augmentation de l'excitabilité du tissu musculaire de l'oreillette.*

Il s'ensuit une diminution de la période réfractaire de chaque fibre, et des variations dans la durée de celle-ci par rapport aux différentes fibres ; la période réfrac-

taire est ainsi inégalement écourtée d'une fibre à l'autre.

Vienne donc l'impulsion qui normalement part du nœud sinusal à chaque systole : elle excite les fibres auriculaires, se propage à toutes ; mais après avoir atteint les limites des oreillettes, elle trouve sur son chemin des fibres, qui, bien que venant de se contracter, ont cependant recouvré leur excitabilité (la période réfractaire étant écourtée) et sont par conséquent capables de répondre à la même incitation, avant l'apparition de l'incitation sinusale suivante. Il existe ainsi entre le moment où cesse l'inexcitabilité de la fibre, et le moment où celle-ci reçoit une nouvelle excitation, un intervalle que l'auteur anglais appelle d'un nom frappant, le trou (*the gap*). Il s'établit par conséquent dans l'épaisseur du tissu musculaire des oreillettes, un circuit sans commencement ni fin, qui varie d'ailleurs suivant l'état réfractaire plus ou moins complet des différentes fibres. L'établissement de ce *circus movement* est donc dû essentiellement au raccourcissement extrême de la période réfractaire.

2° *Diminution de la conductibilité des fibres auriculaires.*

Celle-ci entraine l'apparition de blocages intra-auriculaires. Nous avons vu tout à l'heure qu'il faut pour que le *circus movement* se maintienne, que la vitesse de propagation de l'onde soit lente et que le chemin parcouru soit long ; en effet, si l'onde se propageait très vite, ou par un chemin très court, elle finirait malgré la diminution du temps de la période réfractaire, par atteindre

une seconde fois les fibres auriculaires assez rapidement pour les trouver encore inexcitables : l'intervalle décrit plus haut serait comblé, dans ce cas la fibrillation disparaîtrait rapidement. Mais Lewis a montré expérimentalement qu'au niveau de l'oreillette en fibrillation, il existe en même temps qu'une exaltation de son excitabilité, une diminution de sa conductibilité ; il s'ensuit un allongement du temps de conduction d'une fibre auriculaire à l'autre (*inter-intrinsic intervall* mesuré par Lewis) et l'apparition de blocages intra-auriculaires, qui s'opposent à la vitesse de propagation de l'onde circulaire, et l'obligent à prendre un chemin détourné dans l'épaisseur du muscle auriculaire. Ces blocages ont donc pour effet de ralentir le *circus movement* mais en même temps de l'établir plus fermement.

Comment va donc agir la quinidine sur les causes de la fibrillation ? Elle diminue, nous le savons, l'excitabilité du myocarde, en allongeant la période réfractaire ; elle diminue en même temps la conductibilité intra-auriculaire, tant par son action propre sur le myocarde que par son action paralysante sur le vague (l'excitation du vague augmente au contraire la conductibilité intra-auriculaire).

Or, d'après Lewis en allongeant la période réfractaire, la quinidine s'oppose directement à l'établissement ou au maintien de la fibrillation. En effet elle arrive ainsi à combler le « fossé », le « trou », c'est-à-dire l'intervalle entre la fin de la période d'inexcitabilité et le retour de la même onde motrice ; celle-ci tombe alors à une période où la fibre est encore inexcitable et ne se

contracte pas. Ainsi l'excitation qui tournait, folle dans le muscle auriculaire, se heurte à un obstacle : de toutes parts les fibres sont inexcitables pendant un court moment. Cela suffit pour que l'excitation normale suivante, venant du nœud sino-auriculaire, soit efficace, et que l'oreillette tout entière se contracte à la fois ; on voit alors reparaître la systole auriculaire normale.

Mais en diminuant la conductibilité de l'oreillette et en accentuant les blocages à l'intérieur de celle-ci, la quinidine tend, suivant le mécanisme indiqué plus haut à établir plus fermemement le *circus movement* en le ralentissant, et à favoriser ainsi, bien loin de s'y opposer, la persistance de la fibrillation.

Ainsi, selon Lewis, qui a basé toutes ces conclusions sur des mesures extrêmement précises, l'alcaloïde agit donc de deux façons contradictoires en allongeant la période réfractaire, il tend à supprimer la fibrillation ; en augmentant les blocages, tend à la prolonger ; selon que, suivant les cas individuels, c'est l'action sur l'excitabilité ou l'action sur la conductibilité qui domine, la quinidine agira ou n'agira pas sur la fibrillation pathologique : on trouverait dans ces deux influences inverses, la raison des variations observées, comme nous le verrons, dans les résultats thérapeutiques.

Par ailleurs, la quinidine, en diminuant la conductibilité auriculoventriculaire, tend en s'opposant au passage des ondes fibrillantes à travers le faisceau de His. à ralentir et à régulariser le rythme ventriculaire : elle agit ici, par conséquent, dans le même sens que la digitale. Mais quand la fibrillation tend à se supprimer, et

le rythme auriculaire à se ralentir, les incitations auriculaires arrivent toutes à franchir le faisceau de His : on observe alors une tachycardie ventriculaire qui précède la réapparition du rythme normal. Ce phénomène qu'on observe, comme nous le verrons, en clinique, est d'une explication très simple et très logique.

On pourrait même, d'après Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp, voir se produire l'établissement d'une fibrillation ventriculaire, pendant ce stade intermédiaire, lorsque l'oreillette est encore en fibrillation ou en tachysystolie, mais que sous l'influence de la quinidine, les contractions auriculaires plus énergiques et plus amples arrivent à franchir le faisceau de His et à influencer les ventricules.

CHAPITRE IX

LES ANTAGONISMES CARDIAQUES DE LA QUINIDINE

Comme nous l'avons fait pour la quinine, nous allons résumer ici dans une revue d'ensemble l'action des différents corps antagonistes de la quinidine, c'est-à-dire des corps qui ont sur le cœur des effets inverses de ceux de cet alcaloïde, effets que ce dernier est capable de supprimer.

I. — *Nicotine.* — Il s'agit d'un antagonisme absolument analogue à celui de la quinine et dont nous avons longuement analysé les caractères : nous n'y reviendrons donc pas.

La quinidine neutralise également les effets de la nicotine sur la pression artérielle (p. 227).

II. — *Isopelletierine.* — La quinidine s'oppose aux effets de celle-ci de la même manière qu'elle s'oppose à ceux de la nicotine (Tiffeneau et Boyer).

III. — *Chlorure de strontium.* — Nous ne reviendrons pas non plus sur l'antagonisme de ce sel avec la quinidine ; ici encore les faits observés sont absolument identiques à ce qui a été dit pour la quinine.

IV. — *Adrénaline.* — L'antagonisme de la quinidine

et de l'adrénaline a été observé sous deux formes différentes :

1° Boden et Neukirch ont montré que la quinidine est capable de neutraliser l'action tachycardisante de l'adrénaline sur le cœur isolé.

2° Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp ont observé que la quinidine s'oppose à l'hypertension adrénalinique ; en effet, ils injectèrent, par voie intraveineuse, *1 centimètre cube de solution d'adrénaline au millionième,* à un chien de 15 kilogr. qui avait reçu par la même voie *0 gr. 50 de sulfate de quinidine* ; ils virent que la pression artérielle, au lieu de s'élever, s'abaissait ; avec une concentration d'adrénaline double de la première il ne se produisait qu'une hypertension légère et passagère.

Ces expériences des physiologistes argentins rappellent de tout point celles qui ont été réalisées par MM. Clerc et Pezzi, au point de vue de l'antagonisme de la quinine et de l'adrénaline, et que nous avons décrites précédemment (p. 98).

V. — *Ouabaïne.* — Nous avons étudié systématiquement l'antagonisme de la quinidine et de l'ouabaïne. C'est là un point qui nous est personnel, et nous n'avons rien trouvé d'analogue dans les travaux parus antérieurement sur la quinidine. Pour les détails de cette action antagoniste, le lecteur se reportera aux pages où nous l'avons longuement analysé (p. 172 à 181).

Rappelons-en ici les traits essentiels : la quinidine supprime les extrasystoles ventriculaires dus à l'ouabaïne, et s'oppose, jusqu'à un certain point, à l'établis-

sement de la fibrillation auriculaire et ventriculaire qui marque le stade terminal des effets cardiaques de celle-ci, elle est donc capable, dans certaines conditions que nous avons précisées, de neutraliser l'influence de l'ouabaïne sur l'excitabilité du myocarde, ainsi que son action excitante sur l'appareil inhibiteur. Au contraire, elle laisse subsister ses effets sur la contractilité et sur la tonicité. Il semble donc bien qu'en s'opposant aux effets toxiques de l'ouabaïne et en laissant intacts ses effets physiologiques, la quinidine se montre capable de favoriser son action thérapeutique tout en diminuant sa toxicité : c'est là un point de la plus grande importance pratique et qui mériterait de nouvelles recherches.

Nous verrons, dans la partie clinique de cette étude, qu'une observation où nous avons, avec les résultats les plus heureux, combiné l'action de la quinidine et celle de l'ouabaïne, paraît donner une illustration pratique à ces conclusions expérimentales.

VI. — *Aconitine.* — Jackson, Friedländer et Lawrence, viennent dans leur récent travail, d'étudier l'action de la quinidine, chez le chien, en injection intraveineuse sur les arythmies provoquées par une injection intraveineuse *d'aconitine :* ils ont constaté que la quinidine provoque d'une façon constante une suppression des irrégularités causées par l'aconitine et qui sont dues à l'excitation par cette substance du centre bulbaire du vague, ainsi qu'à une excitation du muscle cardiaque lui-même.

2°

ACTION VASCULAIRE DE LA QUINIDINE

§ 1. — Exposé des travaux antérieurs.

Nous serons très courts sur ce chapitre. Il y a, en effet, très peu de travaux où fut étudiée l'action de la quinidine sur la pression artérielle. Les seules expériences faites à ce sujet sont celles de Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp. Ceux-ci ont observé les faits suivants : quand la quinidine est injectée par voie intraveineuse, on observe, dans la majorité des cas, une chute de la pression artérielle, qui est brusque, et qui dépend de la rapidité de l'injection et de la dose d'alcaloïde injectée.

1° *L'introduction brusque* de 0 gr. 20 dans la jugulaire produit une chute de pression évidente, coïncidant avec une accélération cardiaque. Puis peu à peu la pression se relève, mais sans remonter jusqu'à son niveau primitif.

Si l'on répète l'injection, la pression baisse de nou-

veau pour se relever ensuite lentement mais sans remonter, ici non plus, à son niveau antérieur. Ce phénomène peut se répéter plusieurs fois, mais à chaque injection nouvelle, la pression baisse davantage ; il arrive un moment où elle ne se relève plus ; l'on voit le cœur s'arrêter.

2° *L'injection lente* donne les résultats suivants : chez un chien préparé dans les mêmes conditions que précédemment, on injecte la quinidine dans la jugulaire, à raison de 1 centigramme par minute. Dès le début de l'introduction de l'alcaloïde on voit apparaître l'hypotension, qui va en augmentant avec la quantité introduite.

3° *Cette action sur la pression artérielle dépend d'une action directe sur le cœur,* car elle s'observe avec les mêmes caractères après vagotomie double.

§ 2. — **Expériences personnelles.**

Nous avons, au cours de l'une de nos expériences, étudié l'action de la quinidine sur la pression artérielle ; dans une seconde, nous avons recherché quelle pouvait être l'action de la quinidine sur les variations de pression provoquées par la nicotine.

I. — Etude isolée de l'action de la quinidine sur la pression artérielle

Expérience I. — 24 octobre 1921. — Chien : 20 kgr. 500. Chloralosé. Dénudation de la carotide qui est reliée au manomètre à mercure. Pression initiale : 7 mm. de Hg. Injection intravei-

neuse de 0 gr. 40 de quinidine, *soit 2 centigr. par kilogr.* (40 c. c. de la solution à 1 p. 110. La pression artérielle tombe à 0 en quelques instants sans subir aucune réascension et le cœur s'arrête en diastole.

II. — Etude de l'action de la quinidine sur la variation de pression produite par l'injecton intraveineuse de nicotine.

On sait que la nicotine en injection intraveineuse donne les tracés manométriques suivants : d'abord une chute brusque de la pression et une ligne très basse, à peu près horizontale correspondant au stade d'arrêt du cœur et de fibrillation auriculaire. Puis, secondairement, la pression subit une ascension et reste très élevée, avec une multitude de petites oscillations brusques (tracé correspondant à la phase de tachycardie).

Nous avons été amenés à réaliser l'expérience suivante :

Expérience IX. — 19 décembre 1921. — Chien : 8 kilogr. Chloralosé. Mise à nu de la carotide droite qui est mise en communication avec un manomètre à mercure. Pression initiale avant le début de l'expérience : 18 maxima ; 12 minima.

16 h. 30. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 001 (1 milligr. de nicotine, soit 1 c. c. d'une solution aqueuse au millième).*

On constate l'effet habituel de l'injection intraveineuse de nicotine sur la tension artérielle : chute brusque de la courbe manométrique, puis nouvelle ascension et oscillations rapides et amples.

16 h. 31. — Pr. Ar. : 32-19.

16 h. 45. — L'action de la nicotine est terminée. La Pr. Ar. revient à peu près à la pression initiale : elle est de 15-11.

16 h. 50. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 07 de sulfate de quinidine* (10 cc. de la sol. à 1 p. 110, *1 centigr. par kilogr.*). Pr. Ar. avant l'injection : 15-11. Aussitôt après l'injection : chute brusque de la pression et diminution marquée d'amplitude de la pression différentielle. Puis la pression globale se relève un peu mais les oscillations de la pression différentielle restent minimes.

A 16 h. 51. — Pr. Ar. : 8-7.

16 h. 53. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 001 de nicotine* (*1 c. c. de la sol. au millième*). On ne retrouve plus du tout l'effet observé à la suite de la première injection de nicotine. Cette fois-ci la pression baisse un peu, puis remonte progressivement, mais on n'observe pas les grandes oscillations de pression de l'injection précédente, ni l'élévation considérable de la pression maxima.

17 h. 8. — La pression reste régulière à 15 1/2-14.

17 h. 11. — *Injection intraveineuse de 0 gr. 008 de nicotine* (8 c. c. de la sol. au millième) ; on voit, à cette dose, apparaître la courbe caractéristique de l'action de la nicotine sur la pression artérielle). Nous tentons d'arrêter la tachycardie par une *injection de 0 gr. 09 de quinidine*, mais nous provoquons une paralysie immédiate du cœur et une chute de la pression à 0.

Que nous montre cette expérience ? Une injection de nicotine à 1/10 de milligr. par kilogr. produit la variation caractéristique de la courbe de pression nicotinique, puis un retour à la pression initiale. Nous injec-

tons alors une dose de quinidine égale à 1 centigr. par kilogr. Nous observons une chute de la pression, puis réascension progressive (faits analogues à ceux de Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp). Nous faisons suivre la quinidine d'une dose de nicotine égale à la première : nous observons une baisse légère, puis une réascension progressive, mais sans observer ni la chute brusque, ni le stade d'hypertension avec oscillations courtes et rapides. La pression revient ensuite à son niveau initial.

Au contraire, une injection intraveineuse d'une dose beaucoup plus élevée de nicotine amène l'apparition de la courbe de pression caractéristique de la nicotine.

Enfin une nouvelle injection de 1 centigr. par kilogr. de quinidine amène une chute brutale et définitive de la pression avec arrêt du cœur.

On peut donc dire que la quinidine neutralise l'action de nicotine sur la pression artérielle.

§ 3. — **Analyse de l'action de la quinidine sur les vaisseaux et la pression artérielle.**

Il ressort, nous semble-t-il, des expériences réalisées sur ce point, que l'action de la quinidine sur la pression artérielle et les vaisseaux est absolument identique à celle de son isomère. Aussi renvoyons-nous au chapitre consacré à l'action vasculaire de la quinine.

Tout ce qui s'applique à l'une s'applique à l'autre. Nous insisterons en particulier sur ce fait que les observations des auteurs argentins touchant les effets de la

quinidine sur la pression artérielle, paraissent calquées sur les résultats que Stiénon, en employant une technique analogue, avait constatés avec la quinine; on s'en rendra facilement compte en comparant les deux séries d'expériences.

III

COMPARAISON DE LA QUININE ET DE LA QUINIDINE

Après avoir étudié séparément l'action cardiovasculaire de la quinine et celle de la quinidine, il nous faut maintenant comparer l'un à l'autre les deux alcaloïdes.

1° Comparaison des deux alcaloïdes au point de vue de la nature de leurs effets cardiovasculaires.

Sur ce point, tous les travaux parus concordent ; la quinine et la quinidine ont, sur le cœur, les vaisseaux et la pression artérielle des effets qui, par leurs caractères, sont absolument identiques. Les deux alcaloïdes sont tous deux des modérateurs de toutes les fonctions du myocarde ; ils sont également tous deux des modérateurs de l'excitabilité du vague extra-et intracardiaque, et dans une faible mesure, de l'excitabilité des terminaisons intracardiaques du sympathique.

Ils ont les mêmes antagonismes. Ils produisent tous deux une hypertension d'origine cardiaque, avec une action vasculaire minime. Enfin, les faits observés avec l'une l'ont constamment été avec l'autre, lorsqu'on s'est donné la peine de les rechercher.

D'où vient donc la différence si grande, comme nous le verrons, de leur action thérapeutique ? C'est ici qu'intervient la notion de l'intensité comparative de leurs effets sur le cœur.

2° Comparaison des deux alcaloïdes au point de vue de l'intensité de leurs effets cardiovasculaires.

Sur ce point, les faits qui se dégagent des recherches récentes sont en désaccord complet avec les opinions classiques.

§ 1. — Opinions classiques.

D'après tous les travaux classiques la quinidine est à la fois moins toxique que son isomère et son action sur le cœur est beaucoup moins marquée.

1° *Elle est moins toxique.*

D'après Pouchet, la comparaison des toxicités des deux alcaloïdes est la suivante : 1 gr.50 de quinidine équivalent à 1 gramme de quinine. Il est vrai que pour Pouchet cette échelle comparative s'applique uniquement au paludisme ; il compare d'ailleurs les deux alcaloïdes uniquement au point de vue de leurs effets sur cette dernière affection.

D'après Manquat, les effets généraux de la quinidine seraient les mêmes que ceux de la quinine, mais moins marqués.

Nombre d'auteurs (Manquat, Laborde et Simon, entre autres) admettent que la quinidine aurait un effet convulsivant que n'a pas la quinine, et qui l'apparenterait à la cinchonine.

Enfin Freudenberger qui a fait, à la fin du siècle dernier, une étude d'ensemble de la quinidine au point de vue de son action thérapeutique, conclut de ses recherches qu'elle a des effets absolument identiques à ceux de son isomère et qu'elle est susceptible exactement de la même utilisation.

2° *Elle est moins active sur le cœur.*

D'après Santesson, la quinine provoque l'arrêt du cœur à une dose où la quinidine ne fait que de le ralentir, et d'autre part la quinine est encore active à une dose où la quinidine ne l'est plus.

Pouchet admet également que les effets de la quinidine sur la circulation sont les mêmes que ceux de la quinine, mais moins marqués.

Pour Fredericq et Terroine, alors que l'effet de la quinine sur le cœur isolé commence à se faire sentir à une dilution de 0 gr. 01 p. 1000, il faut, pour que les premiers effets de la quinidine se fassent sentir, élever la concentration à 1 gramme p. 1.000. D'autre part, avec la quinine, l'arrêt du cœur est obtenu à la dilution de 1 gramme p. 1000 alors qu'avec la quinidine, pour obtenir le même effet, il faut atteindre le chiffre de 4 grammes p. 1000.

§ 2. — **Faits expérimentaux récemment observés.**

Il ressort au contraire des expériences que nous avons été amené à faire, ainsi que de celles qui furent réalisées par Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp, que les effets cardiaquesde la quinidine, sont beaucoup plus marqués que ceux de la quinine, et que la première est incomparablement plus active sur le cœur que la seconde. Les constatations expérimentales corroborent ainsi les résultats thérapeutiques.

Les physiologistes argentins ont recherché l'action comparative de la quinine et de la quinidine sur l'excitabilité faradique de l'oreillette. Ils ont opéré sur 16 chiens, dont 9 reçurent une injection intraveineuse d'une solution de sulfate de quinidine à 1 °/₀ et 7 une injection similaire d'une solution identique de sulfate de quinine. Ils ont constaté dans ces conditions que la mort du chien par arrêt du cœur, survenait avec 5 centigrammes par kilogramme de sulfate de quinidine, au lieu qu'il fallait pour la provoquer, 6 centigrammes par kilogramme de quinine.

D'autre part, dès la dose de *1 centigramme par kilogramme* de quinidine, l'excitabilité faradique de l'oreillette était diminuée de moitié ; avec 2 centigramme par kilogramme l'inexcitabilité faradique était totale.

Au contraire, avec le sulfate de quinine il fallait 2 à 3 centigrammes par kilogramme pour obtenir une dépression sensible de l'excitabilité et même si l'on

atteignait la dose de 6 centigrammes par kilogramme, on n'arrivait pas à produire l'inexcitabilité totale.

Nos expériences sur l'action comparative des deux alcaloïdes, auxquelles nous renvoyons le lecteur (p. 58 et suiv.) nous ont conduit à des résultats tout à fait comparables. Nous avions dès le début été très frappé de voir qu'une dose de 1 centigr. 1/2 à 2 centigrammes de quinidine injectée d'emblée, chez le chien, provoquait dans la règle l'arrêt du cœur en diastole, alors que même avce 5 à 6 centigrammes de quinine par kilogramme le cœur ne s'arrête pas (voir expériences de Clerc et Pezzi). Nous avons voulu comparer systématiquement l'un à l'autre les deux alcaloïdes. Pour cela nous nous sommes servis, comme « réactif », pour ainsi dire, de la solution de nicotine à 1 p. 10.000 et nous avons recherché quelle était la dose minima de chacun des deux alcaloïdes, suffisante pour supprimer les effets de l'excitation du vague par la nicotine (arrêt du cœur et fibrillation auriculaire).

Nous avons constaté les faits suivants (voir les expériences IV, VI. XXVI, XXVII, XXVIII, XXX).

1° La quinidine, *dès la dose de 1 centigramme par kilogramme supprime constamment la fibrillation auriculaire nicotinique.*

2° La quinine, au contraire, *à la dose de 1 centigramme par kilogramme n'agit dans aucun cas sur la fibrillation auriculaire nicotinique.* A la dose *de 2 centigrammes par kilogramme, elle empêche son apparition.* On peut donc admettre que la *quinidine* a sur le

a sur le rythme cardiaque une activité physiologique au moins double de celle de la quinine (1).

Comment donc s'expliquer que les résultats, qui ont été obtenus dès qu'on s'est mis à comparer méthodiquement l'action cardiaque des deux alcaloïdes, soit si différents de l'opinion classique ? Nous ne pouvons que constater ce fait sans en donner d'explication satisfaisante.

Nous ferons remarquer toutefois que des expériences comparatives comme celles de Santesson ou de Fredericq et Terroine ont toutes été faites sur le cœur isolé ; or, il ressort de nos expériences que la quinidine, par rapport à son isomère, semble avoir une action

1. Indépendamment même des recherches comparatives, il suffit de remarquer les doses de quinidine employées dans les expériences récentes de Boden et Neukirck sur le cœur isolé, et de Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp et Lewis, sur le cœur *in situ*, ainsi que dans les nôtres, pour être frappé immédiatement, si on les compare aux doses de quinine employées dans les recherches correspondantes, par l'activité plus grande de la quinidine sur le cœur. On remarquera que les effets physiologiques obtenus par Boden et Neukirck sur le cœur isolé l'ont été avec des doses de quinidine ne dépassant pas *1/100.000*. De même Lewis a obtenu les résultats relatés par lui avec des doses moyennes de *un centigr. par kilog. d'animal*, chez le chien, en injection intraveineuse. Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp ont employé en général chez le chien, en injection intraveineuse, *des doses de 0 gr 10* de sulfate de quinidine, mais ils ne donnent pas le poids de leurs animaux d'expériences. Nous-mêmes, on l'a vu, avons obtenu la plupart de nos résultats avec des doses variant entre *1/2 cent. et 1 cent. 1/2* de sulfate de quinidine par kilog. Enfin, Jackson, Friedlander et Lawrence ont employé des doses encore bien moindres, variant entre *un milligr. et deux cent. 1/2 par kilog*, chez le chien, en injection intraveineuse ; avec une dose de *quinze milligr.*, chez un chien de 11 kilog., ils ont produit l'arrêt du cœur.

d'une intensité plus grande sur l'excitabilité faradique du vague : elle supprime celle-ci à des doses relativement faibles (1/2 centigr., 3/4 de centigr. par kilogr.), alors qu'il faut de fortes doses de quinine (au moins 2 et même 3 centigr. par kilogr.), pour obtenir le même résultat (voir nos expériences à ce sujet).

Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques de la quinidine pourraient contribuer à expliquer que celle-ci, tout en ayant une action physiologique identique dans l'ensemble à celle de la quinine, soit plus active sur le cœur que cette dernière. La quinidine, en effet, ne diffère pas seulement de la quinine parce qu'elle est dextrogyre au lieu d'être levogyre. Ses propriétés physiques et chimiques sont différentes. Elle est beaucoup plus soluble que son isomère dans l'eau distillée ; son sulfate ne donne pas comme celui-ci avec l'iode des cristaux d'iodosulfate ; sa solubilité n'est pas augmentée par adjonction d'urethane, ni d'antipyrine, ni d'acide sulfurique.

Il est donc possible que ce soit dans l'effet paralysant particulièrement intense exercé par la quinidine sur le vague, ainsi que dans sa constitution chimique elle-même et sa plus grande solubilité, que réside la cause de l'action si puissante qu'elle exerce sur les contractions cardiaques, et dont la réalité est démontrée aussi bien par les recherches expérimentales que par les résultats thérapeutiques.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

Action thérapeutique de la quinine et de la quinidine sur les arythmies, et particulièrement sur l'arythmie complète.

I

QUININE

Quelques auteurs, au cours du XIXe siècle, cherchèrent à utiliser la quinine comme sédatif du cœur.

C'est ainsi que Beletti aurait fait disparaître certaines crises d'angine de poitrine par la quinine. Briquet en conseillait l'usage dans les névroses cardiaques, la quinine exerçant d'après lui, une action modératrice sur les nerfs de cet organe. Alors que Traube ne l'associait à la digitale que comme amer, Cantani au contraire estimait que l'association des deux médicaments est capable de produire un effet nettement cardiotonique. Huchard, dans le traitement de la tachycardie paroxystique, des palpitations, du goître exophtalmique, préconisait l'usage, comme vasoconstricteur, de la quinine seule ou associée à la digitale. Lancereaux enfin la proposa pour combattre l'excitabilité cardiaque, et en fait usage dans des cas de palpitations, de tachycardie, de goître exophtalmique. Hayem, dans ses leçons de thérapeutique, admet que la quinine peut être employée comme un sédatif du cœur, en compagnie du bromure, du chloral, de la valériane.

Mais ce fut Wenckebach qui le premier fit un emploi systématique de ce corps comme médicament de l'arythmie complète. Celle-ci était considérée auparavant

par définition, comme inaccessible à toute thérapeutique ; c'était l' « arythmie perpétuelle ». Or. Wenckebach eut l'occasion de rencontrer un malade, qui en prenant depuis un temps assez long, 1 gramme de quinine par jour, parvenait à supprimer l'arythmie dont il souffrait. Le travail de Wenckebach fut l'origine d'un certain nombre de recherches sur ce sujet, dont les principales sont celles de MM. Clerc et Pezzi en France, et celles de Hecht et de Winterberg en Autriche. Nous allons donc, en nous inspirant de celles-ci, nous efforcer de préciser les indications du médicament, son action pharmacodynamique, sa posologie, les accidents qu'il peut provoquer, et enfin, les résultats de cette thérapeutique.

§ 1. — Indications de la médication quinique du cœur.

I. — Fibrillation auriculaire et tachysystolie auriculaire

(« *Flutter* » *des auteurs anglais*).

La fibrillation et la tachysystolie sont les indications les plus formelles. Les corps de la série quinique sont en effet seuls capables de les supprimer et par conséquent de supprimer l'arythmie complète qui en est la conséquence.

La digitale n'agit pas directement sur elles, mais un de ses effets essentiels est d'en empêcher la propagation au ventricule, par blocage partiel du faisceau de His.

1° *Fibrillation.* — Les résultats paraissent devoir être différents dans les cas de fibrillation invétérée ou dans les cas de fibrillation récente et paroxystique.

a) *Fibrillation invétérée.* — Les auteurs qui ont étudié la question s'accordent à dire que la quinine n'a, pour ainsi dire aucune action sur eux.

D'après Wenckebach, ce ne serait que tout à fait exceptionnellement que la quinine pourrait agir sur une fibrillation invétérée. Il en cite cependant un cas : il s'agissait d'un malade qui faisait de temps en temps et depuis longtemps des crises d'arythmie avec hyposystolie. La digitale redonnait de la force à son cœur, mais n'arrêtait pas l'arythmie. Or, celle-ci fut supprimée, d'une façon transitoire d'ailleurs, par la quinine.

Hecht cite deux cas où il obtient, par injection intraveineuse, une régularisation du rythme au cours d'une fibrillation invétérée.

D'après Schrumpf, la quinine est incapable de supprimer une fibrillation invétérée et de rétablir un rythme auriculaire normal visible à l'électrocardiogramme. Mais elle pourrait dans certains cas, soit transformer la fibrillation en tachysystolie, soit faire apparaître un mélange des deux. D'autre part, en diminuant la conductibilité du faisceau de His, elle pourrait, jusqu'à un certain point, ralentir et régulariser le rythme ventriculaire. C'est ainsi que s'expliquerait la régularisation relative du pouls et l'amélioration subjective, très fugace d'ailleurs, qu'on pourrait observer dans certains cas de fibrillation invétérée.

b) *Fibrillation récente et paroxystique.* — Dans les

cas de fibrillation récente, il semble qu'on obtienne des résultats un peu plus favorables (Clerc et Pezzi). Schrumpf cite trois cas où il vit disparaître, électrocardiographiquement, la fibrillation, au bout de deux jours de traitement quinique. Wenckebach de même, dans un cas d'arythmie complète récente, avec un cœur suffisant, vit le rythme se régulariser. Mais l'arythmie reparut dès qu'on eut interrompu le traitement.

c) *Comme préventif de la fibrillation*, la quinine serait capable d'empêcher son apparition (Schrumpf). Il faudrait dans ce cas, la donner, associée à la quinine à haute dose, dès l'apparition des signes précurseurs.

2° *Tachysystolie auriculaire paroxystique.* — Celle-ci serait, dans certains cas, comme la fibrillation récente, influencée favorablement par la médication quinique. Dans un cas de tachysystolie, Wenckebach a vu la fréquence du rythme auriculaire se réduire de 180 à 50.

II. — Extrasystolie

Wenckebach a recommandé l'administration de la quinine dans l'extrasystolie. D'après Schrumpf la quinine influencerait particulièrement les extrasystoles auriculaires et auriculoventriculaires et beaucoup moins les extrasystoles ventriculaires. D'après MM. Clerc et Pezzi, les états extrasystoliques indépendants d'une lésion du cœur, et dues à une influence nerveuse ou toxique, peuvent être supprimés par la quinine. Enfin, Hecht et Zweig ont traité avec succès, par injection intraveineuse de quinine, un cas d'arythmie extrasystolique ven-

triculaire à type de bigéminisme ; nous y reviendrons tout à l'heure.

III. — Tachycardie paroxystique essentielle

Huchard conseillait dans la tachycardie paroxystique, le sulfate de quinine à raison de 1 gr. 50 par jour.

D'après Schrumpf la quinine n'aurait aucune action sur l'accès de tachycardie paroxystique une fois déclaré. Par contre, administrée par petites doses (0 gr. 20 par jour), à intervalles réguliers, et trois ou quatre jours de suite, elle pourrait espacer et prévenir les accès.

D'après MM. Clerc et Pezzi, la quinine serait le seul remède spécifique de l'accès de tachycardie paroxystique. Elle serait préférable à l'injection intraveineuse de strophantine proposée pour agir sur l'accès de tachycardie comme excitant du vague, mais qui peut amener la mort par fibrillation ventriculaire. Il faut dans ce cas employer la quinine en injection intraveineuse et injecter 0 gr. 50 à 0 gr. 60 d'alcaloïde, selon la méthode de Baccelli que nous décrirons plus loin. Il sera bon de faire précéder celle-ci d'une injection de caféïne. La suppression de l'accès de tachycardie est en général immédiate. On n'emploiera cette méthode, fort brutale, que si l'accès dure depuis plus de vingt-quatre heures, s'il n'a pu être arrêté par des moyens plus simples, et et s'il s'agit d'un sujet jeune à cœur sain.

Winterberg cite également quelques cas où il a pu supprimer un accès de tachycardie paroxystique par injection intraveineuse de quinine.

IV. — Troubles d'hyperexcitabilité cardiaque (*Palpitations ; tachycardie basedowïenne*).

Huchard avait déjà préconisé la quinine comme sédatif du cœur au cours des palpitations ; il associait dans ce cas la digitale, le convallaria maïalis et le bromhydrate de quinine.

Dans le goître exophtalmique, Huchard préconisait également la quinine. Il avait soumis à la médication quinique vingt malades de cet ordre, et avait constaté une diminution des différents symptômes, notamment de la tachycardie, des phénomènes nerveux et des tremblements. MM. Clerc et Pezzi admettent également cette action favorable de la quinine sur la tachycardie basedowïenne.

V. — Insuffisance aortique, aortite, angine de poitrine

Huchard, dans l'insuffisance aortique avec battements artériels très violents, qu'il qualifiait d'insuffisance aortique puisatile, donnait le bromhydrate de quinine à la dose de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour.

MM. Clerc et Pezzi pensent également que la quinine peut avoir une influence favorable dans certains cas d'angine de poitrine.

VI. — Syncope chloroformique

Enfin les mêmes auteurs, constatant que la quinine diminue l'excitabilité du centre bulbaire du vague, se

sont demandés si la quinine ne pourrait pas agir à ce titre comme préventif de la syncope chloroformique.

§ 2. — **Action pharmacodynamique.**

I. — Action vasoconstrictive

Ce fut la première admise. Huchard croyait que la quinine agissait dans certaines affections cardiaques uniquement par son action vasoconstrictive ; c'est par celle-ci en particulier qu'elle supprimait les troubles subjectifs douloureux de l'insuffisance aortique pulsatile, et aussi la tachycardie et le tremblement basedowien, puis pour lui, à une vasoconstriction du cou et de la tête. Nous avons vu que la réalité de cette action n'a pas été confirmée par les recherches plus récentes.

II. — Action modératrice sur les fonctions du myocarde

C'est en modérant l'excitabilité du myocarde que la quinine agirait sur la fibrillation et la tachysystolie auriculaire. D'autre part, en diminuant la conductibilité du faisceau de His elle empêcherait la propagation des ondes fibrillantes de l'oreillette au ventricule et ralentirait ainsi ce dernier (Schrumpf).

C'est également par une action sédative globale sur le cœur que la quinine influencerait favorablement certains états du muscle cardiaque sur lesquels a insisté Wenckebach qui les désigne sous le nom d' « hyperkinésie du cœur ». Il existerait d'après lui un état anormal

de cet organe tel que celui-ci répondrait par des contractions trop énergiques aux excitations qui lui parviennent ; d'où l'apparition de phénomènes subjectifs douloureux. Cet état pourrait concorder avec certains troubles du rythme ; c'est ainsi qu'il accompagnerait souvent l'arythmie complète, et dans ce cas, la quinine, indépendamment de son effet sur l'oreillette, agirait sur l'état hyperkinétique du ventricule, sur lequel elle exercerait une action modératrice produisant ainsi une amélioration subjective. Mais cet état d'hyperkinésie pourrait également se rencontrer indépendamment de toute arythmie, et serait souvent, à la base de la tachycardie basedowienne, de l'angine de poitrine, et même d'une foule de troubles subjectifs observés dans les affections rénales, les polyscléroses, l'insuffisance aortique. La quinine, en modérant la contractilité du myocarde, produirait ici encore une amélioration des sensations douloureuses ou pénibles ; la digitale au contraire, en renforçant l'énergie cardiaque, pourrait accentuer celles-ci. Nous verrons plus loin que cette théorie a été reprise par von Bergmann à propos de la quinidine.

Enfin, c'est également en modérant l'excitabilité du myocarde que la quinine pourrait influencer l'arythmie extrasystolique.

III. — Action modératrice de l'excitabilité du vague

Cette action intervient également dans les cas où la quinine agit sur la fibrillation auriculaire, puisque celle-

ci, nous le savons, est vraisemblablement, au moins en partie, produite par une excitation de l'appareil inhibiteur.

La parésie du vague, d'après Clerc et Pezzi et d'après Schrumpf aurait également part à l'action favorable de la quinine sur les extrasystoles : en effet la quinine à petite dose paralyse le centre bulbaire du vague, d'où tachycardie par prédominance du sympathique ; cette tachycardie elle-même a tendance à faire disparaître les contractions extrasystoliques (cf., action de l'atropine sur les extrasystoles).

IV. — Action modératrice de l'excitabilité du sympathique

Cette action est invoquée par MM. Clerc et Pezzi pour expliquer l'effet favorable de la quinine sur la tachycardie paroxystique et la tachycardie basedowienne, qui sont dues, toutes deux, à l'excitation du sympathique. La quinine, employée en tant que médicament, exerce selon toute vraisemblance une action sédative sur le sympathique qui pourrait justifier, jusqu'à un certain point, l'emploi thérapeutique de cet alcaloïde au cours de certains troubles endocrinosympathiques dont les tachycardies précédentes ne sont qu'un type entre beaucoup d'autres.

C'est également d'après les mêmes auteurs, par l'intermédiaire de son action sédative sur le vague et le sympathique, que la quinine pourrait avoir une action favorisante sur la suppression de la crise d'angor ; en

effet les impressions douloureuses de celle-ci se transmettent par l'intermédiaire de ces deux appareils nerveux.

§. 5. — Posologie et mode d'emploi.

I. — Forme chimique du médicament

MM. Clerc et Pezzi recommandent particulièrement l'emploi du bromhydrate, valérianate, chlorhydrate neutre de quinine.

II. — Voie d'introduction

Hecht a tenté des injections intraveineuses dans deux cas d'arythmie complète.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un sujet atteint d'arythmie complète invétérée et porteur d'une insuffisance mitrale d'origine rhumatismale. Il fit une injection intraveineuse de 1 gramme de quinine; aussitôt après l'injection, apparut une tachycardie à plus de 110, puis au bout de quelques minutes, celle-ci s'apaisa, le rythme devint régulier, battant entre 60 et 70, mais on vit se produire des phénomènes de dissociation auriculo-ventriculaire, avec 5 contractions auriculaires pour une seule ventriculaire, puis la fibrillation reparut, avec des doses plus faibles de l'alcaloïde (0 gr. 40, 0 gr. 80) l'injection intraveineuse n'étant suivie d'aucun effet, la tachycardie n'apparaissait qu'à la dose de 1 gramme.

Dans le second cas, il s'agissait d'une arythmie complète avec tachycardie, en rapport avec une tachysystolie

auriculaire constatée à l'électrocardiographe. Hecht fit une injection intraveineuse de 0 gr. 80 de quinine ; il vit apparaître une tachycardie violente avec phénomènes de collapsus, et n'osa pas répéter l'injection. L'auteur allemand obtint donc dans le second cas un résultat nul et dans le premier cas un résultat extrêmement transitoire.

Hecht et Zweig ont rapporté d'autre part un cas d'extrasystolie ventriculaire à type de bigéminisme, avec une tachycardie à plus de 110.

Ce malade avait été traité par la physostiquinine, puis par la strophantine, mais celle-ci avait amené l'apparition d'un automatisme ventriculaire. Il lui fut fait une injection intraveineuse de 1 gramme de bisulfate de quinine. Immédiatement il y eut un retour au rythme normal avec pouls à 50 ; cet état persista vingt-et-une minutes, puis le bigéminisme reparut. Le malade ingéra alors 1 gr. 50 de quinine en trois fois, sans aucun effet ; on recourut de nouveau à l'injection intraveineuse, égale à la première ; le bigeminisme disparut pendant un quart d'heure puis reparut.

On fit encore une 3e injection intraveineuse : le rythme normal se rétablit pendant dix minutes, puis on vit reparaître le bigéminisme.

Winterberg enfin a fait également, comme on l'a vu, des injections intraveineuses dans des cas de tachycardie paroxystique.

D'après MM. Clerc et Pezzi, les injections intraveineuses de quinine dans les affections cardiaques ne doivent pas en principe être employées. Tout au plus

est-on autorisé à les employer, dans les conditions précisées plus haut, au cours d'un accès de tachycardie paroxystique. Dans ce cas, il faudra toujours employer la méthode de Baccelli, c'est-à-dire faire une solution très diluée : par exemple 1 gramme dans 250 centimètres cubes de sérum artificiel, et pousser l'injection très lentement, de façon à ne faire passer que 1 gramme en une demi-heure.

III. — Doses

MM. Clerc et Pezzi conseillent, par voie buccale, de n'employer que des doses de 1 gramme à 1 gr. 1/2 dans les vingt-quatre heures, réparties en 2 ou 3 prises. Il est bon de débuter avec une dose de 0 gr. 60 pour tâter la susceptibilité du sujet, et de ménager des intervalles de repos. Le traitement durera quatre ou cinq jours ; s'il n'est pas suivi d'effet au bout de ce temps, on laissera le malade se reposer une huitaine de jours et l'on recommencera au besoin. On maintiendra le malade au lit pendant toute la durée du traitement.

IV. — Associations médicamenteuses

1° *Strychnine.* — L'association avec la strychnine a été préconisée par Wenckebach. D'après MM. Clerc et Pezzi, elle serait surtout indiquée dans les cas d'extrasystolie.

2° *Digitale.* — L'association de la digitale et de la quinine est beaucoup plus importante à considérer.

A. — *L'action favorisante de la quinine sur les effets*

de la digitale, connue empiriquement depuis longtemps, a été précisée, comme on l'a vu, par les recherches de Stockvis sur le cœur isolé de la grenouille.

MM. Clerc et Pezzi, d'autre part, insistent sur le fait que la quinine peut avoir une heureuse influence sur le traitement digitalique, soit en prévenant, chez des asystoliques sans troubles du rythme, la fibrillation auriculaire que pourrait provoquer la digitaline, soit en permettant, dans le cas de fibrillation auriculaire rebelle avec asystolie, d'administrer une dose plus forte de digitale.

Les heureux effets de la combinaison de la quinine et de la digitale paraissent donc nettement établis.

Mais comment faut-il administrer les deux médicaments ? Simultanément ? Ou successivement, digitale d'abord, quinine ensuite ?

B. — *L'administration simultanée de quinine et de digitale* avait été préconisée autrefois par Huchard, qui prescrivait des pilules contenant 0 gr. 60 de bromhydrate de quinine et 4 à 5 grammes de poudre de feuilles de digitale, à raison de 4 à 5 pilules par jour. Cette prise simultanée a été conseillée récemment par Wenckebach et par Schrumpf.

Wenckebach recommande de donner, chaque jour, des cachets contenant de 0 gr. 50 à 0 gr. 80 de poudre de digitale, 0 gr. 40 à 0 gr. 80 de chlorhydrate de quinine et 0 gr. 002 à 0 gr. 003 de sulfate de strychnine, ceci pendant quatre ou cinq jours. L'action se ferait sentir le plus souvent vers le troisième jour. Dans tous les cas, il ne faudrait pas continuer au delà du cinquième jour.

D'après Schrumpf, lorsqu'on obtient par la quinine seule une régularisation du pouls, celui-ci devient généralement tachycardiaque, mais lorsqu'on administre simultanément les deux médicaments, le ventricule a beaucoup plus de chances de se ralentir et l'effet favorable est de plus longue durée.

Il recommande de n'employer que de la poudre de feuilles fraîches ; il faut donner simultanément chaque jour 0 gr. 60 de quinine et de fortes doses de digitale, puis cesser la quinine au bout de cinq jours tout en continuant la digitale. Un tel traitement doit être essayé dans tous les cas de fibrillation et de tachysystolie même avec insuffisance cardiaque grave, et dans la moitié des cas il donnera un résultat satisfaisant ; celui-ci, en tout état de cause, ne se maintiendra pas au delà de quelques semaines, de sorte qu'il faut recommencer le traitement tous les mois. Les résultats seraient d'autant meilleurs que l'asystolie serait plus prononcée.

Au contraire, pour le traitement de l'extrasystolie par la quinine, Schrumpf considère l'administration simultanée de digitale comme contre-indiquée.

C. — *L'administration successive de la digitale puis de la quinine est au contraire* préférée par MM. Clerc et Pezzi. D'après eux, la prise simultanée des deux médicaments serait plus nuisible qu'utile, pour les raisons qui ont été exposées dans une autre partie de cette étude (p. 101) ; au contraire, la digitale, donnée avant la quinine, permettrait d'éviter les effets dépresseurs de cet alcaloïde sur l'énergie contractile du myocarde.

§ 6. — Accidents de la médication.

En procédant avec prudence et en s'en tenant à la voie buccale, on n'observera pas d'accidents. Les seuls qui aient été signalés furent ceux de Hecht : tendance du collapsus à la suite d'injection intraveineuse, et de Schrumpf, qui vit un cas de collapsus avec une dose de 1 gramme en ingestion. Par contre, ni Wenckebach, ni Clerc et Pezzi n'ont rien observé de semblable.

§ 7. — Résultats de la médication quinique du cœur.

Que faut-il penser de cette médication ? Il est certain qu'elle est encore d'origine trop récente pour qu'on puisse porter sur elle un jugement définitif. Mais si l'on compare les résultats obtenus avec la quinine, et ceux qu'a donnés la quinidine, on ne peut pas ne pas être frappé de la grande différence des résultats.

1° *Fibrillation auriculaire et tachysystolie.*

En recherchant, dans les articles parus sur la quinine, les cas de régularisation d'une fibrillation auriculaire, on trouve véritablement bien peu de chose : 3 cas de Schrumpf (sur 147), où cet auteur constata la suppression d'une fibrillation auriculaire récente, 2 cas de Wenckebach, l'un où il y eut arrêt d'une fibrillation récente, l'autre d'une fibrillation invétérée ; deux cas de Hecht : dans l'un on vit disparaître une fibrillation auriculaire à la suite d'une injection intraveineuse, dans l'autre

on put supprimer une arythmie extrasystolique avec bigéminisme. Ajoutons-y quelques cas où Schrumpf vit une fibrillation se changer en tachysystolie, et c'est tout. C'est bien peu ; remarquons d'autre part que les cas de Schrumpf et ceux de Hecht sont les seuls où une vérification électrocardiographique ait été faite, et remarquons aussi que dans les rares cas suivis de succès, il ne s'agit que de résultats expérimentaux, pour ainsi dire où la régularisation ne s'est jamais maintenue.

2° *Autres indications.*

Dans la tachycardie paroxystique, la tachycardie basedowienne, l'angine de poitrine, l'insuffisance aortique, nous n'avons pu trouver, chez tous les auteurs consultés, que des hypothèses et pas un seul fait probant.

3° *Conclusion.*

Nous croyons donc que les découvertes expérimentales relatives à l'action cardiaque de la quinine, d'un intérêt si grand au point de vue physiologique, ne sont pas appelées, pour ce qui est de cet alcaloïde, à avoir des conséquences pratiques au point de vue de la thérapeutique des arythmies.

Au contraire, l'étude de l'action thérapeutique de la quinidine, que nous allons maintenant entreprendre, nous paraît avoir un grand intérêt au point de vue de la médecine pratique.

II

QUINIDINE

CHAPITRE X

OBSERVATIONS PERSONNELLES CONCERNANT L'EMPLOI DE LA QUINIDINE DANS LES ARYTHMIES

Nous avons employé le sulfate de quinidine chez 37 malades : 28 cas d'arythmie complète ; 4 cas d'arythmie extrasystolique ; 3 cas de tachycardie sinusale ; 1 cas de brachycardie totale avec extrasystolie ; enfin 1 cas d'hypertension artérielle sans trouble du rythme, où nous avons voulu agir non sur le cœur, mais sur la tension artérielle.

Le sel administré fut du *sulfate de quinidine en comprimés dosés à 0 gr. 20,* qui nous furent fournis par le laboratoire Nativelle. Nous avons eu recours constamment à la voie buccale.

Dans la plupart des cas, nous avons fait précéder la cure quinidique d'une préparation par la digitale, et dans 1 cas, par l'ouabaïne.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

I. — *Arythmie complète.* — 28 cas traités.

Dans 12, nous avons observé un retour au rythme normal, avec réapparition de l'onde P à l'électrocardiogramme.

Dans 9 cas la médication n'eut aucun succès ou un

succès incomplet et non contrôlé électrocardiographiquement.

Dans 5 cas, la médication eut une influence nettement défavorable.

Dans 2 cas, la mort survint au cours du traitement : l'un de ces deux cas est un cas de mort subite.

II. — *Arythmie extrasystolique.* — 4 cas traités : 0 succès.

III. — *Tachycardie sinusale.* — 3 cas traités : 1 cas favorable chez une basedowienne ; 1 cas de tachycardie basedowienne où la quinidine n'eut aucune influence ; 1 cas où elle eut une action défavorable (tachycardie sinusale chez une tuberculeuse cavitaire).

IV. — *Brachycardie totale avec extrasystolie.* — 1 cas traité : 0 succès.

V. — *Hypertension artérielle.* — 1 cas traité : 0 succès.

Nous ajouterons que presque toutes nos observations furent contrôlées par des tracés mécaniques et électrocardiographiques. Nous n'avons tenu compte, au point de vue du pourcentage des succès, que de celles où la régularisation du rythme était constatée graphiquement. En ce qui concerne en particulier les cas d'arythmie complète, nous ne comptons au nombre des succès que les cas où nous avons vu à l'électrocardiogramme la disparition de la fibrillation ou de la tachysystolie et la réapparition de l'onde P, ou tout au moins, au tracé mécanique, la réapparition de l'onde A.

I. — *Cas suivis de succès.*

1° Obs. XIV. — Val. L., 37 ans, entre salle Grisolle le 28 octobre 1921. *Arythmie complète* à forme paroxystique en rapport avec un *syndrome de Basedow* diagnostiqué depuis un an. Ressent depuis un mois une dyspnée d'efforts violents, des palpitations, des douleurs précordiales.

A son entrée : Pouls 84, très arythmique ; exophtalmie ; tremblement ; pas de goître. T. A. 12/2-5.

Le tracé montre une image d'arythmie complète avec disparition de l'ondulation α.

28 octobre. — *Quinidine* : 0 gr. 20.

29 octobre. — Pouls 80. T. A. 12/6. Arythmie. *Quinidine* : 0 gr. 80.

30 octobre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

31 octobre. — Pouls 64. T. A. 11/4. *Quinidine* : 0 gr. 60.

1er novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

2 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 80.

3 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 60.

4 novembre. — Pouls 68. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

5 novembre. — *A pris depuis le début 6 gr. de quinidine. Tachycardie* considérable. Poul140. T. A. 14-6. *Persistance de l'arythmie.*

6 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 60.

7 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 60.

8 novembre. — Pouls 76. *Cœur régulier. Quinidine* : 1 gr.

9 novembre. — Pouls 72. *Cœur régulier.*

Tracé. Réapparition de l'onde α au phlébogramme. Régularisation obtenue avec *10 gr. 20 de sulfate de quinidine.*

Pas de quinidine.

11 novembre. — *Réapparition de la tachyarythmie.* Pouls 140.

15 novembre. — Persistance de la tachyarythmie.

17 novembre. — Persistance de la tachyarythmie. Pouls 120.

On reprend la médication quinidinique. Quinidine : 0 gr. 40.

18 novembre. — Pouls 84. Cœur tendant à la régularité. *Quinidine* : 0 gr. 80.

19 novembre. — Pouls 80. Cœur arythmique. *Quinidine* : 1 gramme.

20 novembre. — Pouls 80. *Quinidine* : 1 gr. 20.

21 novembre. — Pouls 148. Irrégulier.

Du 21 au 28 novembre. — 1 gr. de quinidine par jour.

22 novembre. — Pouls 88. *Cœur régulier.* Mais il est impossible de prendre le pouls jugulaire. Régularisation obtenue avec 8 gr. 40 de quinidine.

Du 28 novembre au 5 décembre. — Prend *4gr. 20 de sulfate de quinidine* à raison de 0 gr. 60 tous les deux jours.

Le 5 décembre. — Pouls 76. Cœur régulier.

Revu le 20 décembre. Cœur régulier ; ne ressent plus aucun trouble subjectif bien qu'il ait repris son travail depuis quinze jours. Le malade n'a plus été revu depuis cette époque.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète de date récente (1 mois) en rapport avec un syndrome de Basedow. Pas d'insuffisance cardiaque ni de lésion valvulaire. Tracé jugulaire à type systolique. Une première cure de quinidine : 10 gr. 20 en douze jours. Régularisation. Réapparition de l'onde α. Retour de l'arythmie au bout de deux jours. Deuxième cure de quinidine : 8 gr. 30 en six jours. Régularisation du rythme. Continuation de la quinidine : 4 gr. pendant sept jours. Persistance de la régularité du rythme. Celui-ci persistait encore quinze jours après la cessation de toute médication.

3° Obs. XVIII. — Vauc. 45 ans, sommelier, entre salle Grisolle le 2 novembre 1921. *Arythmie complète*, datant de novembre

Observation XVIII. Dérivation II

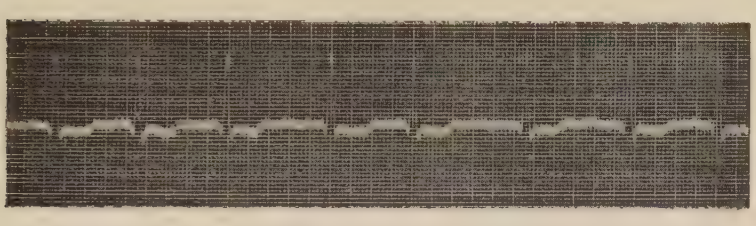


Fig. 22. — Electrocardiogramme avant la 3e cure quinidique 23 décembre 1921. Mélange de fibrillation et de tachysystolie.

Dérivation II

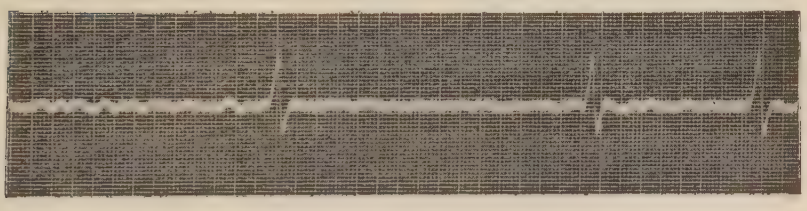


Fig. 2 . — Electrocardiogramme le 2e jour de la 3e cure quinidique. 30 décembre 1921.

Dérivation II

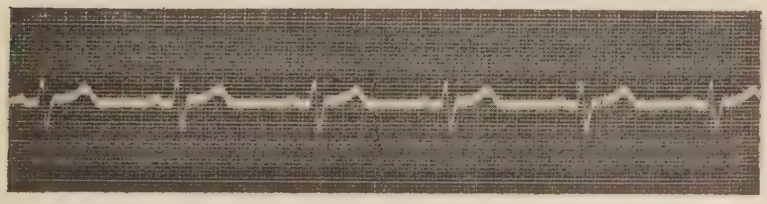


Fig. 24. — Electrocardiogramme le 3e jour de la cure quinidique. 31 décembre 1921.

1920, consécutive à une double lésion aortique et s'accompagnant d'insuffisance du cœur droit. Pas de rhumatisme ni de syphilis.

A son entrée le pouls est à 108, très irrégulier.

Le 5 novembre on prend un tracé qui montre un pouls jugulaire irrégulier mais avec persistance de l'ondulation α du phlébogramme (tachysystolie auriculaire).

Du 6 au 8 novembre. — Digitale L gouttes.

Le 10 novembre. — Le traitement digitalique est terminé. Les signes d'asystolie ont disparu. *La tachyarythmie persiste.* Pouls : 108. T. A. 12 1/2-6. *Quinidine* : 0 gr. 80.

12 novembre. — Pouls : 104. T. A. 13-6 1/2. *Quinidine* : 1 gr. 20.

13 novembre. — Pouls : 104. T. A. 12/4. *Quinidine* : 1 gr. 20. L'arythmie persiste.

14 novembre. — Pouls : 108. T. A. 12/5. *Quinidine* : 1 gr. 20.

15 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 20. Pouls : 104. T. A. 12/6.

16 novembre. — Le pouls est à 128 le matin, à 116 le soir. La nuit précédente, palpitations, sensations de malaise général. Diarrhée. Le cœur est rapide, irrégulier. On donne encore *1 gramme de quinidine.*

17 novembre. — *Cœur régulier.* Pouls : 104 le matin, 84 le soir. *Régularisation obtenue avec 6 gr. 60 de quinidine.*

Sort de l'hôpital le 25 novembre. N'est pas revu avant le 10 décembre.

10 décembre. — Cœur régulier, mais rapide : 108.

13 décembre. — Cœur régulier, mais rapide : 112. *Tracé.* Persistance de l'ondulation α. On redonne de la quinidine dans le dessein de ralentir le pouls. *Quinidine* : 0 gr. 80.

14 décembre. — Pouls : 104. *Quinidine* : 1 gramme.

15 décembre. — Pouls : 104. *Quinidine* : 1 gramme.

16 décembre. — Pouls : 104. *Quinidine* : 1 gr. 20.

17 décembre. — Pouls : 104. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20. Puis cessation de la quinidine trois jours.

20 décembre. — Revient nous voir avec une tachyarythmie considérable réapparue brusquement depuis hier. Pouls : 140.

21 décembre. — Entre de nouveau à l'hôpital. Pouls : 146. Très irrégulier.

22 décembre. — Pouls : 180. *Tracé mécanique.* A côté de points où persiste l'onde α, on en voit d'autres où il est impossible de la retrouver.

23 décembre. — Pouls : 180. Arythmie. Aucun signe d'insuffisance cardiaque. *Electrocardiogramme* : montre un mélange de fibrillation et de tachysystolie auriculaire. Fig. 22.

24 décembre. — *Digitaline* : XV gouttes. Pouls : 124.

25 décembre. — Pouls : 154. *Digitaline* : XV gouttes.

26 décembre. — Pouls : 92. *Digitaline* : X gouttes.

27 décembre. — Pouls : 84. Arythmie. *Digitaline* : X gouttes.

28 décembre. — Pouls toujours irrégulier, mais très ralenti. Bat à 84. *Electrocardiogramme* : même image que précédemment (mélange de fibrillation et de tachysystolie).

29 décembre. — *Electrocardiogramme* : montre encore un mélange de fibrillation avec de temps en temps une extrasystole ventriculaire. *Quinidine* : 0 gr. 40.

30 décembre. — Pouls : 68. Persistance de l'arythmie. *Electrocardiogramme* : il n'y a plus que très peu de fibrillation et les contractions auriculaires sont moins nombreuses. *Quinidine* : 1 gramme. Fig. 23.

31 décembre. — Le cœur est absolument régulier. Il bat le matin à 80, le soir à 88. Régularisation avec 1 gr. 40 de quinidine. *Electrocardiogramme* : image de tracé normal avec réap-

parition de l'onde P. Tracé mécanique : réapparition de l'onde A. *Quinidine* : 0 gr. 60.

Du 1er au 30 janvier 1922. — Le cœur reste régulier, l'état général est excellent.

Le malade sort de l'hôpital le 29 janvier. Le cœur reste régulier, mais est un peu rapide. *Electrocardiogramme. Persistance du tracé normal.*

30 janvier. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

31 janvier. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

1er février. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

2 février. — Cœur régulier. *Electrocardiogramme* : tracé normal mais tachycardie.

Du 2 au 9 février. — 0 gr. 40 de quinidine tous les deux jours.

Le 9 février. — Cœur régulier.

Le 25 février. — Le cœur reste régulier.

Depuis cette époque le malade n'a plus été revu.

Résumé. — Arythmie complète datant de un an avec mélange de fibrillation et de tachysystolie. Double lésion aortique. *Pas d'insuffisance cardiaque.* Cure digitalique, puis cure de quinidine : 6 gr. 60 en sept jours. Régularisation du rythme constaté au tracé mécanique. Trois semaines après cessation du traitement, cœur régulier, mais tachycardie. Quinidine : 5 gr. 20 en cinq jours. Cessation de la quinidine cinq jours ; trois jours après (c'est-à-dire un mois après la première régularisation) nouvelle crise de tachyarythmie avec mélange de fibrillation et de tachysystolie.

Cure digitalique, puis quinidine : 1 gr. 40 en deux jours. Régularisation et réapparition de l'électrocardiogramme nor-

mal. Deux mois après la cessation du traitement, persistance du rythme normal.

3° Obs. XXI. — Bes. Marguerite, 36 ans, entre salle Bazin le 21 novembre 1921. *Arythmie complète.* Rétrécissement mitral. Origine : chorée à forme paroxystique et fièvre typhoïde dans l'enfance peut-être, mais plutôt rétrécissement mitral congénital. Nanisme mitral. N'a jamais pu courir dans l'enfance. Crises de tachyarythmie avec asystolie *depuis plusieurs années.*

Observation XXI. Dérivation II

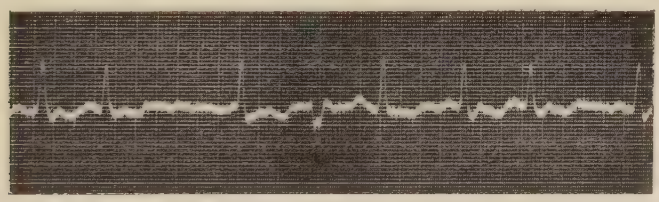


Fig. 25. — Electrocardiogramme avant la 3e cure quinidique, 29 janvier 1922.

Dérivation II

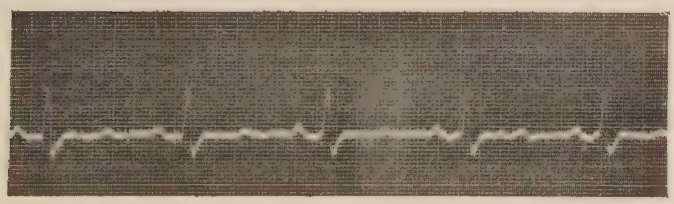


Fig. 26. — Electrocardiogramme, le 4e jour de la cure, 2 février 1922. Rythme normal.

La crise actuelle remonte à une quinzaine de jours. A son entrée, tachyarythmie très considérable. Pouls à 180. Pas de signes d'insuffisance cardiaque. T. A. 17/10 au Pachon.

Du 24 au 28 novembre. — Cinquantes gouttes de digitaline.

26 novembre. — Le pouls a été ralenti par la digitaline. Il

est à 130. Mais l'arythmie persiste. Le tracé mécanique montre qu'il s'agit d'une arythmie complète.

27 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 20.

28 novembre. — Pouls : 96. T. A. 14/8 (Pachon). Persistance de l'arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

29 novembre. — Pouls : 104. T. A. 14/8. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 2.

30 novembre. — Pouls : 84. *Cœur régulier.* Aucun accident d'insuffisance cardiaque. Régularisation obtenue avec 2 gr. 60 de quinidine. *Quinidine* : 0 gr. 60.

1er décembre. — *Le cœur reste absolument régulier.*

2 décembre. — *Le cœur reste régulier.*

Du 3 au 19 décembre. — Le cœur reste régulier, battant aux environs de 80. Aucun trouble subjectif.

5 décembre. — Tracé. Rythme normal.

10 décembre. — Tracé. Rythme normal.

20 décembre. — La malade présente une crise d'arythmie très passagère.

20 et 21 décembre. — Légère arythmie.

23 décembre. — Cœur redevenu régulier. Pouls : 84. T. A. 14-9.

24 décembre. — Pouls : 96. Quelques salves d'extrasystoles de temps en temps.

26 décembre. — Pouls : 104. Le cœur est plus irrégulier.

29 décembre. — *Electrocardiogramme.* Tachysystolie alternant avec des périodes de rythme normal. Tachycardie.

30 décembre. — Pouls : 88. *Quinidine* : 0 gr. 40.

31 décembre. — *Quinidine* : 0 gr. 60.

1er janvier 1922. — Le cœur est RÉGULIER. Pouls : 80. On

cesse la quinidine. *Régularisation obtenue avec 1 gramme de quinidine.*

2 janvier. — *Electrocardiogramme.* Existence de l'onde P. Quelques extrasystoles ventriculaires de temps en temps.

Du 4 au 8 janvier. — Pas de quinidine. Situation sans changement.

8 janvier. — Depuis le matin, sensation de malaise. Le soir, vers 2 heures, commence à ressentir des battements de cœur, brusquement. Vers 11 heures du soir, vomissements. En même temps, les palpitations augmentent.

9 janvier. — Le cœur est rapide et irrégulier.

Le matin, le pouls bat à 100.

Le soir à 3 heures à 144.

Tracé mécanique. Disparition de l'onde α. *Electrocardiogramme.* Fibrillation avec tachysystolie. *Quinidine* : 0 gr. 60.

10 janvier. — Pouls : 160. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

11 janvier. — Cœur très ralenti. Pouls : 84. Mais l'arythmie persiste. *Quinidine* : 1 gramme.

12 janvier. — Cœur absolument régulier. Pouls : 92. Régularisation obtenue avec 2 gr. 60 de quinidine.

Electrocardiogramme. Montre un tracé normal avec onde P.

Tracé mécanique. Réapparition de l'onde α. Quinidine : 0 gr. 80.

13 janvier. — Pouls : 88. Régulier. Pas de quinidine.

14 janvier. — Pas de quinidine.

Depuis cette nuit, on note des irrégularités. Pouls : 88. Salves d'extrasystoles.

24 janvier. — Brusquement, hier, réapparition d'une *crise de tachyarythmie* (la malade n'a pas pris de quinidine depuis le 13 janvier). Pouls : 140. Très irrégulier.

Du 24 au 28 janvier. — Prend X gouttes de digitaline par jour.

26 janvier. — Pouls : 92, reste irrégulier.

28 janvier. — Pouls : 76. *Reste irrégulier.*

29 janvier. — Pouls : 116. Reste irrégulier.

Electrocardiogramme. Montre de la tachysystolie alternant avec des contractions normales de l'oreillette et quelques extrasystoles ventriculaires. Quinidine : 0 gr. 60 (fig. 25).

30 janvier. — Pouls : 100. Irrégulier. *Quinidine* : 0 gr. 80.

31 janvier. — Nausées. Pas d'appétit. Pouls : 136. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

1er février. — *Quinidine* : 1 gr. 20. Le soir, brusquement, le pouls devient régulier battant à 92.

2 février. — Pouls régulier : 88. Régularisation obtenue avec 3 gr. 60 de quinidine.

Electrocardiogramme. Montre un tracé normal. *Quinidine* : 0 gr. 60 (fig. 26).

3 février. — Le pouls reste régulier : 88. La malade se sent très bien. *Quinidine* : 0 gr. 80.

4 février. — Pouls régulier. *Quinidine* : 0 gr 60.

Sort le 6 février. — Le cœur reste régulier.

Du 6 au 14 février. — Reste chez elle sans prendre de quinidine.

14 février. — Rentre à l'hôpital en pleine crise de tachyarythmie. Pouls bat à 176.

15 février. — Pouls : 176.

16 février. — Pouls : 176. *Digitaline* : X gouttes.

17 février. — Pouls : 176. *Electrocardiogramme.* Tachysystolie avec quelques extrasystoles ventriculaires. *Digitaline* : X gouttes.

18 février. — Pouls : 116. Irrégulier. *Digitaline* : X gouttes.

19 février. — Pouls : 104. Irrégulier. *Digitaline* : X gouttes.

20 février. — Pouls : 96. Irrégulier. *Digitaline* : X gouttes.

21 février. — Pouls : 88. Irrégulier. *Quinidine* : 0 gr. 60.

22 février. — Pouls : 88. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

23 février. — Pouls : 76. Tend à se régulariser. On entend seulement une extrasystole de temps en temps. *Quinidine* : 1 gr. 20.

24 février. — Cœur RÉGULIER. Pouls.

Electrocardiogramme. Tracé normal avec onde P. *Quinidine* : 0 gr. 80.

Régularisation obtenue avec 2 gr. 80 de quinidine.

27 février. — Le cœur reste régulier.

3 mars. — Le cœur reste régulier avec quelques extrasystoles (10 en une minute).

Depuis cette époque, a fait à plusieurs reprises des crises transitoires de tachycardie qui ont été jugulées par la quinidine.

La malade absorbe, depuis le 1er avril, des prises régulières de quinidine 1 gr. 20 trois fois par semaine ; elle sort de l'hôpital au début de juin, sans avoir présenté de nouvelle crise d'arythmie.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète à forme paroxystique. Rétrécissement mitral. Début des crises d'arythmie depuis plusieurs années. Début de la crise actuelle il y a quinze jours.

Electrocardiogramme. Mélange de fibrillation et de tachysystolie. Préparation digitalique, puis 1re cure de quinidine : 2 gr. 60 en trois jours. Régularisation le 4e jour. Quinze jours après la suppression du traitement, réapparition d'extrasystoles, puis au bout d'un mois, apparition d'une nouvelle crise d'aryth-

mie. Pas de digitale. 2e cure quinidique : 2 gr. 60 en trois jours. Régularisation le 4e jour. Douze jours après la cessation du traitement, nouvelle crise. Digitale, puis 3e cure quinidique : 3 gr. 60 en quatre jours. Régularisation le 5e jour. Sort de l'hôpital. Huit jours après la cessation de la cure, nouvelle crise. Digitaline, puis 4e cure de quinidine : 2 gr. 80 en trois jours. Régularisation le 4e jour. Entretien de la régularité du rythme par des doses continues de quinidine.

Obs. XX. — Bir., 65 ans, entre salle Bazin le 22 novembre 1921. *Myocardite chronique. Emphysème pulmonaire et bronchite chronique* depuis très longtemps.

A l'entrée, *arythmie complète.* Impossible de prendre le tracé jugulaire.

Du 24 au 26 novembre. — Digitaline : cinquante gouttes.

27 novembre. — Persistance de l'arythmie. Impossibilité de prendre un tracé jugulaire. Pouls : 96. T. A. : 18-8. *Quinidine* : 0 gr. 20.

28 novembre. — Arythmie. Pouls : 120. *Quinidine* : 1 gr. 20.

29 novembre. — Cœur absolument régulier. Aucun signe d'insuffisance cardiaque. Régularisation obtenue avec 1 gr. 40 de quinidine.

30 novembre. — Persistance de la régularité. Quinidine : 0 gr. 40.

2 décembae. — Cœur régulier. Quinidine : 0 gr. 20.

Du 2 décembre 1921 au 30 janvier. — Le cœur reste régulier sans aucune autre prise de quinidine. La malade sort de l'hôpital en très bon état le 30 janvier.

Résumé. — Arythmie complète invétérée, consécutive à une myocardique chronique, avec pouls veineux systolique. Pas

d'insuffisance cardiaque. Cure digitalique. Quinidine : 1 gr. 40 en deux jours. Régularisation du pouls sans réapparition de l'onde α. Persistance de la régularité du pouls deux mois après la cessation du traitement quinidinique.

Obs. XXII. — Dabe. Marie, âgée de 45 ans, entre salle Bazin le *5 décembre 1921*, au cours d'une crise de tachyarythmie dont le début paraît remonter au *mois de juillet.*

A eu à 18 ans une crise grave de *rhumatisme articulaire.* Dès cette époque, a présenté des manifestations cardiaques, telles que dyspnée d'effort et œdème intermittent des membres inférieurs.

A son entrée, présente des signes d'*hyposystolie*, avec œdème des jambes, léger subictère, cyanose des extrémités, distension des jugulaires, reflux hépato-jugulaire. Foie gros, dur, douloureux. Tachycardie à 130-140. Cœur très irrégulier.

Auscultation du cœur : souffle systolique prolongé de la pointe et de dédoublement du 2e bruit : *maladie mitrale.* T. A. 12-6.

7 décembre. — *Tracé mécanique.* Montre un pouls jugulaire systolique avec disparition de l'ondulation α (*arythmie complète*).

Pouls : 140. Reste très irrégulier. *Digitaline* : X gouttes.

8 décembre. — Pouls : 136. Arythmique. *Digitaline* : X gouttes.

9 décembre. — Pouls : 108. Arythmie. *Digitaline* : X gouttes.

10 décembre. — Pouls : 96. Arythmie. *Digitaline* : X gouttes.

11 décembre. — Pouls : 126. Arythmie. *Digitaline* : X gouttes.

12 décembre. — Pouls : 88. Arythmie. *Tracé mécanique.* Montre toujours une arythmie marquée avec disparition de l'ondulation α.

13 décembre. — Pouls : 140. *Quinidine* : 0 gr. 40.

14 décembre. — Pouls : 112. Arythmie. T. A. 12-6. *Quinidine* : 0 gr. 80.

15 décembre. — Pouls : 116. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

16 décembre. — Pouls : 112. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

OBSERVATION XXII. DÉRIVATION II

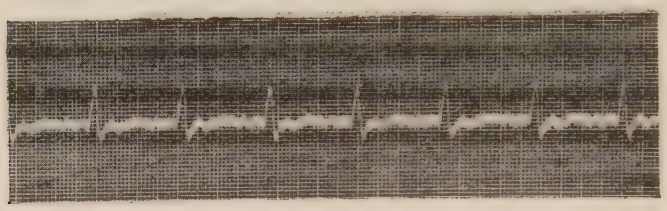


FIG. 27. — Electrocardiogramme avant la 4e cure quinidique. 24 février 1922. Après la digitaline.

DÉRIVATION II

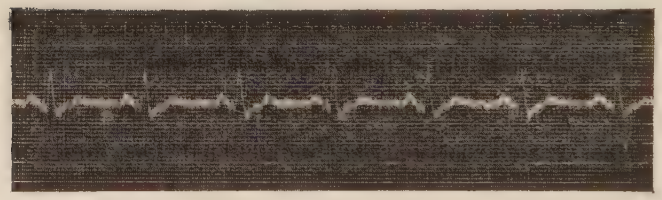


FIG. 28. — Electrocardiogramme le 8e jour de la cure, 31 janvier 1922. Réapparition de l'onde P.

17 décembre. — Pouls : 116. Mais cœur RÉGULIER. *Tracé.* Rythme régulier avec réapparition de l'ondulation α à la jugulaire. Régularisation obtenue avec 3 gr. 60 de quinidine.

On continue la quinidine dans le dessein de ralentir le rythme cardiaque. *Quinidine* : 1 gr. 20.

18 décembre. — Pouls : 132. Régulier. Pas de quinidine.

20 décembre. — Pouls : 136. Régulier. On redonne de la

digitaline pour essayer de ralentir le rythme cardiaque. *Digitaline* : VI gouttes.

21 décembre. — Pouls descend à 84. Reste régulier. *Digitaline* : VI gouttes.

22 décembre. — Pouls : 84. Régulier. *Digitaline* : VI gouttes.

23 décembre. — Le pouls remonte à 144. La malade se plaint de dyspnée. *Digitaline* : VI gouttes.

24 décembre. — Pouls : 136. *Digitaline* : VI gouttes.

25 décembre. — Pouls : 132. Régulier. On redonne la quinidine. *Quinidine* : 0 gr. 40.

26 décembre. — Pouls : 132. Régulier. *Quinidine* : 0 gr. 80.

27 décembre. — Diarrhée. Pouls : 128. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

28 décembre. — Pouls : 124. Reste régulier. Pas de quinidine. *Tracé.*

29 décembre. — Pouls : 124. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

30 décembre. — Pouls : 124. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

31 décembre. — Pouls : 116. Régulier. On cesse la quinidine. A pris, depuis le 18-12-21, 5 grammes de quinidine.

3 janvier. — Le cœur redevient très rapide et irrégulier. En même temps, signes d'insuffisance cardiaque. On recommence le traitement digitalique. *Tracé.* Disparition de l'onde α au phlébogramme (fibrillation). *Électrocardiogramme.* Tachysystolie auriculaire. *Digitaline* : X gouttes.

4 janvier. — *Digitaline* : X gouttes.

5 janvier. — *Digitaline* : X gouttes.

6 janvier. — *Digitaline* : X gouttes. Pouls : 136.

7 janvier. — *Digitaline* : X gouttes. Pouls : 124.

8 janvier. — Pouls remonte à 140. *Quinidine* : 0 gr. 60.

9 janvier. — Pouls : 124. Irrégulier. T. A. 13-11. *Tracé mé-*

canique. Montre la persistance du pouls veineux systolique. *Quinidine* : 1 gramme.

10 janvier. — Pouls : 116. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

11 janvier. — Pouls : 104. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

12 janvier. — Mais apparition de signes légers d'*insuffisance cardiaque* qui font supprimer la médication quinidinique.

Théosalvose : 1 gramme.

Ventouses scarifiées sur le foie.

13 janvier. — Théosalvose : 1 gramme. Pouls : 116.

14 janvier. — Apparition d'une violente crise de tachyarythmie. Le cœur est très irrégulier, bat à 160. Cette tachyarythmie a débuté, dans la nuit, brusquement, par une sensation de point précordial.

Électrocardiogramme Mélange de fibrillation et de tachysystolie.

Du 15 au 18 janvier. — L gouttes de digitaline.

Le 24 janvier. — Le cœur est resté arythmique malgré la digitaline. Le pouls bat à 136.

Électrocardiogramme : montre un mélange de fibrillation et de tachysystolie. *Quinidine* : 0 gr. 60. (Fig. 27).

25 janvier. — Pouls : 100. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

26 janvier. — Pouls : 112. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

27 janvier. — Pouls : 120. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

28 janvier. — Pouls : 120. Irrégulier. Soir : 136. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20. *Électrocardiogramme.* Persistance *de la tachysystolie.*

29 janvier. — Le pouls reste rapide et irrégulier. La malade se plaint que le « cœur lui fait mal ». *Quinidine* : 1 gr. 20.

30 janvier. — Le pouls est devenu RÉGULIER, mais reste rapide. Bat à 120. *Quinidine* : 0 gr. 60.

31 janvier. — Pouls régulier, mais rapide. Le soir, bat à 132. *Electrocardiogramme. Disparition de la tachysystolie. Réapparition de l'ondulation P.* Résultat obtenu avec 5 grammes de quinidine. *Quinidine* : 0 gr. 80.

1er février. — Régulier, rapide : 126. *Quinidine* : 0 gr. 60.

2 février. — Régulier, rapide : 130. *Quinidine* : 0 gr. 60.

3 février. — Régulier, rapide : 120. *Quinidine* : 0 gr. 80.

4 février. — Régulier, rapide : 124. Dyspnée paroxystique.

5 février. — Le cœur reste régulier, mais rapide, (pouls : 140) et la malade se plaint de dyspnée. Légers signes d'insuffisance cardiaque.

6 février. — *Digitaline* : XV gouttes. Pouls : 140. Régulier.

7 février. — Pouls : 124. Régulier. *Digitaline* : XV gouttes.

8 février. — Pouls : 80. Redevenu irrégulier. *Digitaline* : XV gouttes.

9 février. — Pouls : 92. Irrégulier.

10 février. — Pouls : 92. Irrégulier. Crise violente de tachyarythmie.

11 février. — Pouls : 154. Très irrégulier.

12 février. — Pouls : 146. Très irrégulier. *Electrocardiogramme.* Réapparition de la tachysystolie.

13 février. — Pouls : 136. Moins irrégulier. *Quinidine* : 1 gr.

14 février. — Pouls : 120. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

15 février. — Pouls : 136. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

16 février. — Pouls : 146. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

17 février. — Pouls : 116. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

18 février. — Pouls : 96. Régulier.

Electrocardiogramme. Réapparition de l'onde P. qui est bifide. Régularisation obtenue avec 5 gr. 40 de quinidine.

En raison d'une diarrhée profuse et persistante malgré une médication antidiarrhéique, on arrête la quinidine.

20 février. — Le pouls *redevient irrégulier.* Bat à 136.

25 février. — Reste irrégulier. La quinidine n'a plus agi sur la tachysystolie qui a persisté avec insuffisance cardiaque.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète ayant débuté six mois avant l'entrée à l'hôpital. Tachysystolie auriculaire. Maladie mitrale rhumatismale. Insuffisance cardiaque assez prononcée. Cure digitalique. Quinidine : 3 gr. 60 en trois jours. Régularisation le 4e jour et réapparition de l'onde α au phlébogramme. Persistance d'une tachycardie régulière qui résiste à la digitaline ainsi qu'à une deuxième cure de 6 grammes de quinidine. Réapparition de la tachyarythmie avec tachysystolie auriculaire quatre jours après la cessation de la quinidine. Cure digitalique, puis troisième cure de quinidine : 4 grammes en quatre jours. Au bout de ce temps, persistance de la tachyarythmie, mais apparition de signes d'insuffisance cardiaque qui font cesser la quinidine. Deux jours après la suppression de celle-ci, crise de violente tachyarythmie, avec mélange de fibrillation et de tachysystolie. Cure digitalique, puis quatrième cure de quinidine : 7 grammes en sept jours. Régularisation au bout de ce temps et réapparition de l'onde P, mais persistance de la tachycardie. Quinidine continuée à petite dose quatre jours. Insuffisance cardiaque. Cure digitalique. Huit jours après la cessation de la quinidine, réapparition d'une crise violente de tachyarythmie avec tachysystolie. Cinquième cure de quinidine : 5 gr. 40 en cinq jours. Ralentissement et régularisation, avec réapparition de l'onde P. Mais diarrhée profuse. Réapparition de la tachyarythmie, deux jours après cessation de la quinidine.

Obs. XXIII. — Col. Jean, 67 ans, entre salle Grisolle le 14 décembre 1921. *Arythmie complète.* Arythmie datant de *un mois.* Signes légers d'insuffisance cardiaque en rapport avec un syndrome d'*emphysème pulmonaire et bronchite chronique.*

A son entrée, cœur très irrégulier. Pouls battant à 104.

Observation XXIII — Dérivation II

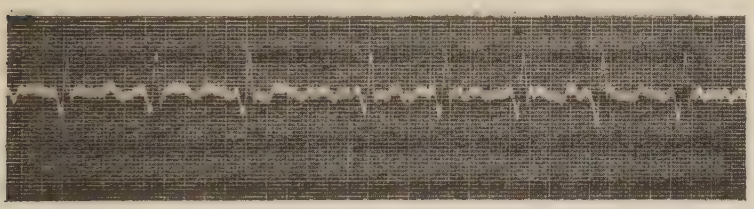


Fig. 29. — Electrocardiogramme avant la cure quinidique. 14 décembre 1921.

Dérivation II

Fig. 30. — Electrocardiogramme le 4e jour de la cure. 24 décembre 1921.

Tracé mécanique. Montre une image de pouls veineux systolique avec *disparition de l'ondulation a. Electrocardiogramme.* Tachysystolie auriculaire. (Fig. 29).

T. A. 17-12.

15 décembre. — Pouls : 104. Arythmie.

16 décembre. — Pouls : 100. Arythmie. *Digitaline* : XV gouttes.

17 décembre. — Pouls ; 96. Arythmie. *Digitaline* ; XV gouttes.

18 décembre. — Pouls : 80. Arythmie. *Digitaline* : X gouttes.

19 décembre. — Pouls : 72. Arythmie. *Digitaline* : X gouttes.

20 décembre. — Pouls : 76. Arythmie. *Tracé.* Persistance de l'arythmie. Persistance du *pouls veineux systolique.*

21 décembre. — Pouls : 80. Arythmie. *Quinidine* : 0 gr. 40.

22 décembre. — Pouls : 112. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr.

23 décembre. — Pouls : 112. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

24 décembre. — Pouls : 64. Absolument RÉGULIER. Bon état général. Aucun signe d'insuffisance cardiaque. Régularisation obtenue avec 2 gr. 60 de quinidine. *Quinidine* : 0 gr. 80.

26 décembre. — Le pouls est descendu à 48. Régulier. Bon état général. Pas de quinidine.

27 décembre. — Pouls : 56. Régulier.

Electrocardiogramme. Montre une bradycardie totale.

28 décembre. — Pouls lent et régulier : 48.

Tracé mécanique. Montre un tracé normal avec onde α au phlébogramme.

29 décembre. — Pouls : 48.

31 décembre. — Pouls : 52. Aucun signe subjectif.

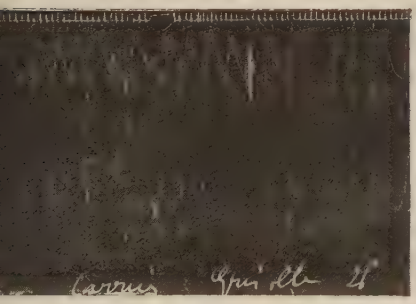
Electrocardiogramme : bradycardie totale sans aucune dissociation.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète datant de un mois, avec pouls veineux systolique. Emphysème et bronchite chronique. Pas de lésion valvulaire. Pas d'insuffisance cardiaque. Cure digitalique. Quinidine : 2 gr. 60 en trois jours. Régularisation le 4e jour. Réapparition de l'onde α. Apparition d'une bradycardie sinusale. Persistance du rythme régulier vingt jours après la cessation du médicament.

Le malade sort le 14 janvier. Jusqu'à cette date le cœur est resté lent et régulier. L'état général est excellent.

Obs. XXV. — Car. Hippolyte, 70 ans, entre salle Grisolle le 13 décembre 1921. Arythmie complète avec persistance de l'onde α au phlébogramme (tachysystolie auriculaire). Il est impossible de préciser le début de l'arythmie. *Bronchite généralisée et emphysème pulmonaire.*

Observation XXV



. — Tracé avant la cure quinidique.
22 décembre 1921.

Observation XXV

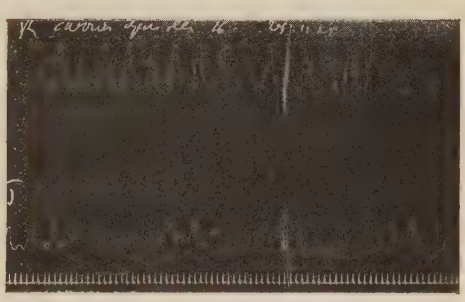


Fig. 32. — Tracé le 7e jour de la cure.
28 décembre 1921.

A son entrée, cœur très irrégulier. Pouls : 120. Pas de lésions valvulaires. T. A. 25-8. Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

16 au 20 décembre. — Mêmes caractères du pouls. *Digitaline* : cinquante gouttes en cinq jours.

19 décembre. — T. A. 26-8.

20 décembre. — T. A. 22-7.

22 décembre. — Tracé. Persistance de l'arythmie. Pouls : 92. (Fig. 31).

Quinidine : 0 gr. 40.

23 décembre. — Pouls : 76. Arythmie. *Quinidine* : 0 gr. 80.

24 décembre. — Pouls : 76. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr.

25 décembre. — Pouls : 80. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

26 décembre. — Pouls : 68. Régulier.

Régularisation obtenue avec 3 gr. 40 de quinidine.

Bon état. Constipation. Foie un peu augmenté de volnme et douloureux. *Quinidine* : 0 gr. 60.

27 décembre. — Légère poussée de température en rapport avec de la bronchite. Pouls : 92. Reste régulier. *Quinidine* : 0 gr. 60.

28 décembre. — Cœur reste régulier. *Tracé mécanique.* Montre un pouls artériel et veineux absolument régulier, avec onde a au phlébogramme. (Fig. 32).

29 30 décembre. — Arythmie réapparue. Pouls : 68. *Quinidine* : 1 gramme.

31 décembre. — *Arythmie.* Mauvais état général : bronchite grippale. Arrêt de la médication.

Depuis cette date jusqu'à son départ du service, le 25 janvier, l'arythmie a persisté, mais moins marquée qu'avant le traitement quinidique.

Résumé. — Arythmie complète invétérée avec tachysystolie auriculaire et sans lésions valvulaires ni insuffisance cardiaque. Cure digitalique, puis quinidine : 3 gr. 40 en quatre jours. Régularisation le 5e jour. Réapparition de l'arythmie au bout de deux jours. Impossibilité de la faire disparaître depuis.

Obs. XXVII. — Guel., 37 ans, entre salle Bazin le 13 décembre 1921, en état d'*asystolie complète* avec *hydrothorax double* et *tachyarythmie* extrêmement intense. Lésion valvulaire. *Maladie mitrale.* Antécédents : crise d'éclampsie à 20 ans, au 7e mois d'une grossesse. Deux ans après, nouvelle grossesse.

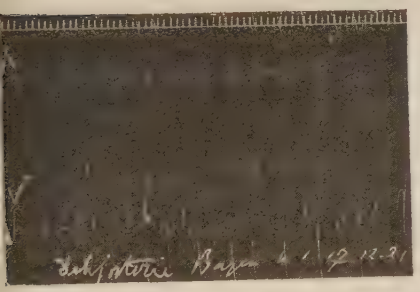
Depuis cettcé poque, a toujours été facilement essoufflée. Traitée depuis dix ans par *cures périodiques de digitaline*. La crise actuelle remonte à trois mois.

A l'examen du cœur, rythme très irrégulier, rapide, à 108. Souffle prolongé de la pointe propagé dans l'aisselle, avec dédoublement du 2e bruit.

Albuminurie abondante.

T. A. 16-111/2.

Observation XXVII. Observation XXVII.



G. 33. — Tracé avant la cure quinidique. 15 décembre 1921.

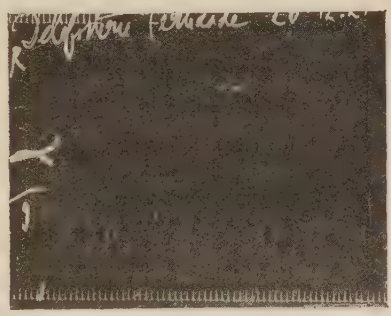


Fig. 34. — Tracé après ouabaïne, digitaline et quinidine. 28 décembre 1921.

14 décembre. — Purgation : eau-de-vie allemande. Sirop de nerprun. Même pouls et même tension.

15 décembre. — *Tracé mécanique.* Montre un tracé d'arythmie complète mais avec persistance de l'ondulation α au phlébogramme systolie probable. Pouls : 104. *Ouabaïne* : 1,8 de milligramme. Taches. (Fig. 33).

16 décembre. — T. A. 14-9. Pouls : 104. Arythmie. *Ouabaïne* : 1/4 de milligramme.

17 décembre. — T. A. 14-10. Pouls : 104. *Ouabaïne* : 1/4 de milligramme.

18 décembre. — *Ouabaïne* : 1/2 milligramme. Pouls : 96.

19 décembre. — Pouls : 96. Mieux frappé, mais toujours arythmique. Persistance des signes d'asystolie. Dyspnée moins marquée. *Ouabaïne* : 1/2 milligramme.

21 décembre. — T. A. 14-10 1/2. Pouls : 96 Reste irrégulier. *Digitaline* : XV gouttes.

22 décembre. — Pouls : 100. Irrégulier. *Digitaline* : X gouttes.

23 décembre. — Pouls : 96. Irrégulier. *Digitaline* : X gouttes.

24 décembre. — Pouls : 96. Arythmie persistante.

26 décembre. — Pouls : 88. Persistance de l'arythmie. Il persiste de l'œdème des jambes. Le foie est gros et douloureux. Disparition des signes d'hydrothorax. *Quinidine* : 0 gr. 40.

27 décembre. — Pouls : 120. Arythmie. *Quinidine* : 0 gr 80.

28 décembre. — Le cœur est devenu brusquement régulier depuis hier. Pouls : 80.

Régularisation obtenue avec 1 gr. 20 de quinidine.

Tracé mécanique. Rythme normal. *Quinidine* : 0. (Fig. 34.).

29 décembre. — Cœur reste régulier. Pouls : 80. *Quinidine* : 0 gr. 60.

30 décembre. — Cœur régulier. Pouls : 80. Persistance de l'œdème des membres inférieurs.

31 décembre. — Cœur régulier. Pouls : 76. Albuminurie légère. Persistance de l'œdème. La diurèse se maintient aux environs de 1.200 grammes. Théobromine : 1 gr. 50.

Du 1er au 7 janvier. — Théobromine : 1 gr. 50 par jour. La diurèse s'est établie. Les œdèmes ont disparu. La malade ressent une amélioration remarquable.

Le 8 janvier. — Brusquement la malade qui n'a plus eu de quinidine depuis le 30 décembre voit apparaître une nouvelle crise de tachyarythmie, dans la nuit du 7 au 8. En même temps, légère élévation vespérale de la température. Diminu-

tion de la diurèse. Pas d'œdème des jambes. Pouls : 160. *Quinidine* : 1 gramme.

9 janvier. — Matin, pouls : 140. Toujours irrégulier. L'après-midi, tachycardie très considérable. Il existe un ébranlement généralisé de toutes les artères. En même temps les battements du cœur sont très faibles. T. A. 12-11.

Impossibilité absolue de prendre un tracé mécanique. Quinidine : 1 gr. 20.

10 janvier. — *Persistance de l'arythmie.* Pouls : 140. D'autre part, apparaissent *des signes de stase.* Les urines tombent à 800 grammes. Œdème ascite. On supprime la médication quinidique.

11 janvier. — *Le pouls est devenu régulier* et bat à 84. Régularisation obtenue avec 2 gr. 20 de quinidine. *Ouabaïne* : 1/4 de milligramme. Théosalvose : 1 gramme.

12 janvier. — Pouls : 80. Régulier. *Ouabaïne* : 1/4 de milligramme. Théosalvose : 1 gramme.

13 janvier. — Pouls : 84. Régulier. *Ouabaïne* : 1/2 milligramme. Théosalvose : 1 gramme.

14 janvier. — Diurèse : 3.000 cc. *Tracé mécanique.* Pouls : 100. Régulier. *Ouabaïne* : 1/2 milligramme. Théosalvose : 1 gr.

Du 15 au 18 janvier. — *Digitaline* : X gouttes par jour.

19 janvier. — Amélioration très marquée. Les œdèmes ont disparu. Diurèse : 2.500 cc. Pouls : 92. Régulier.

Du 19 au 27 janvier — Le pouls est resté régulier oscillant entre 92 et 100. Les signes d'insuffisance cardiaque ont disparu.

Le 29 janvier. — Réapparition des signes de stase. La malade prend *60 gouttes de digitaline* du 27 janvier au 3 février.

Le 4 février. — N'a plus aucun œdème. Le rythme cardiaque

est resté régulier. Pouls : 100. Sort le 11 février en très bon état.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète avec tachysystolie probable (phlébogramme très irrégulier mais avec persistance de l'onde α. Maladie mitrale d'origine indéterminée. Début de la crise actuelle il y a trois mois. Asystolie très prononcée avec hydrothorax. Cure d'ouabaïne, puis de digitaline. Ralentissement du pouls mais persistance de l'arythmie et des signes d'asystolie. Quinidine : 1 gr. 20 en deux jours. Régularisation le 3e jour mais persistance de l'oligurie. Théobromine ; disparition des œdèmes et amélioration subjective. Nouvelle crise de tachyarythmie dix jours après la cessation de la quinidine. Deuxième cure de quinidine : 2 gr. 20 en deux jours. Régularisation le 4e jour. Mais réapparition des signes de stase. Cessation de la quinidine. Ouabaïne : 1 milligr. 1/2 en quatre jours. Théobromine, puis digitaline : X gouttes. Persistance du rythme normal et disparition des signes de stase. Réapparition des signes de stase huit jours plus tard, LX gouttes de digitaline les font disparaître. Persistance du rythme normal un mois après la cessation du traitement quinidique.

Obs. XXX. — Hel. Louise, 50 ans, entre salle Bazin le 21 décembre 1921. *Arythmie complète. Syndrome de Basedow* fruste. Tachyarythmie remontant *à 1914. Crise continue depuis trois mois.* Présente un goître depuis sa jeunesse, a eu à l'âge de 15 ans, un purpura rhumatoïde. N'a pas d'exophtalmie, mais de l'éclat du regard. Tremblement assez marqué.

A son entrée, tachyarythmie intense avec pouls battant à 180. *Pas de lésions valvulaires.* Chevilles enflées le soir.

T. A. 16-17.

Observation XXX Dérivation II

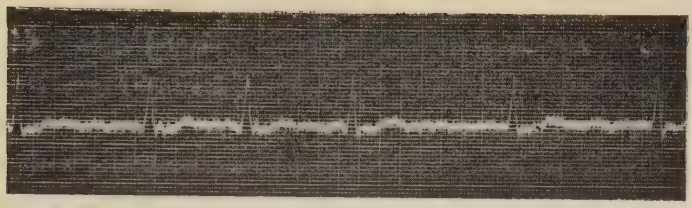


Fig. 35. — Electrotrocardiogramme après 50 gouttes de digitaline et avant la cure quinidique. 30 décembre 1921.

Observation XXX Dérivation II

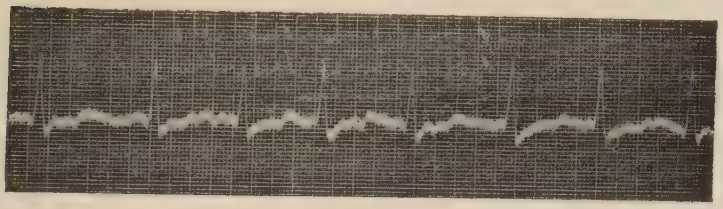


Fig. 36. — Electrocardiogramme le 7e jour de la cure. Tachycardie régulière. Transformation de la fibrillation en tachysystolie. 6 janvier 1922.

Observation XXX Dérivation II

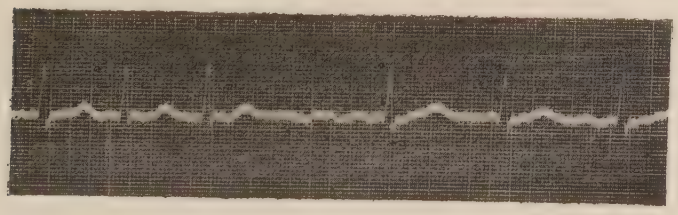


Fig. 37. — Electrocardiogramme avant la 2e cure de quinidine. Mélange de fibrillation et de tachysystolie. 9 janvier 1922.

Observation XXX Dérivation II

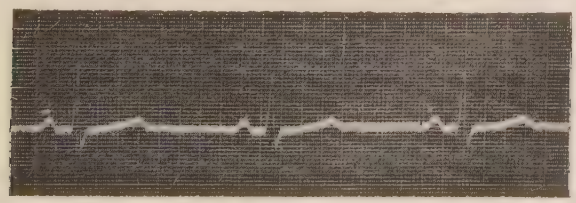


Fig. 38. — Electrocardiogramme après 2 jours de cure. Rythme normal. 11 janvier 1922.

Du 21 au 24 décembre. — Repos. Le rythme descend de 180 à 120.

24 décembre. — *Tracé mécanique.* Pouls veineux systolique. Persistance de l'onde α. Il s'agit donc vraisemblablement d'une tachysystolie auriculaire. Pouls restant à 120. Très irrégulier.

Du 25 au 30 décembre. — *Digitaline* : L gouttes.

Le 30 décembre. — Le pouls est descendu à 104. Toujours irrégulier. *Tracé mécanique.* Montre par moments la persistance de l'onde α et par moments sa disparition (mélange de fibrillation et de tachysystolie).

Electrocardiogramme. Montre un mélange de *fibrillation et de tachysystolie auriculaire.* Pas d'ondulation P. (Fig. 35). *Quinidine* : 0 gr. 20.

31 décembre. — Pouls : 100. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr.

1er janvier. — *Quinidine* : 1 gramme.

2 janvier. — *Quinidine* : 1 gramme.

3 janvier. — Pouls : 100. Arythmie. *Quinidine* : 1 gramme.

4 janvier. — Pouls : 104. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

5 janvier. — Pouls : 120. Arythmie. *Quinidine* : 1 gr. 20.

6 janvier. — *Cœur* RÉGULIER. Mais reste rapide. Pouls : 112.

Electrocardiogramme. Disparition de la fibrillation, persistance de la tachysystolie, mais nettement plus espacée que dans le tracé précédent. *Résultat obtenu avec 6 gr. 60 de quinidine.* (Fig. 36).

Tracé mécanique. Retour de l'onde α.

7 janvier. — Le cœur reste régulier dans l'ensemble, avec des pulsations arythmiques des salves de temps en temps.

Pouls : 112. T. A. 16-7.

8 janvier. — *Réapparition de la tachyarythmie* dans la nuit du 7 au 8 : le matin, pouls : 124, très irrégulier.

9 janvier. — Le pouls reste irrégulier à 124.

Tracé mécanique. Pouls veineux systolique dans l'ensemble avec de temps en temps une onde α.

Electrocardiogramme. Mélange de fibrillation et de tachysystolie, et par instants une onde P. normale. (Fig. 37). *Quinidine* : 1 gr. 20.

10 janvier. — Pouls : 120. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

11 janvier. — Cœur RÉGULIER et très ralenti. Pouls : 60.

Tracé mécanique. Onde α constante.

Electrocardiogramme. Tracé normal avec onde P. (Fig. 38).

Régularisation obtenue avec 2 gr. 40 de quinidine. Quinidine : 0 gr. 40.

12 janvier. — Le cœur reste régulier à 60. En même temps, la malade se sent bien mieux. Le tremblement a disparu.

13 janvier. — Le cœur reste régulier. Pouls : 60.

14 janvier. — Sort de l'hôpital. Cœur régulier. Pouls : 68. Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

15 janvier. — Pas de quinidine.

17 janvier. — Revient à la consultation. Hier à midi, brusquement, réapparition des palpitations et du tremblement. On constate l'existence d'une tachyarythmie très considérable.

Le 19 janvier. — On institue un traitement progressif par la quinidine. La malade devait prendre chez elle 0 gr. 60 le 20 janvier, 1 gramme le 21, 1 gr. 20 le 22, 1 gr. 20 le 23 et revenir à la consultation le 24. Mais elle ne s'y est pas présentée et nous avons perdu sa trace.

Résumé. — Arythmie complète paroxystique avec mélange de fibrillation et de tachysystolie auriculaire. Début des crises dès 1914 et début de la crise actuelle trois mois avant son en-

trée. Syndrome de Basedow fruste. Pas de lésions valvulaires, ni d'insuffisance cardiaque. Cure digitalique. Quinidine : 6 gr. 60 en sept jours. Suppression de la fibrillation. Persistance de la tachysystolie, mais diminution considérable du nombre des contractions auriculaires. Régularisation du rythme mais persistance de la tachycardie. Cessation de la quinidine. Deux jours après réapparition de la tachyarythmie et de la fibrillation. Quinidine : 2 gr. 50 en deux jours. Le troisième jour, régularisation et ralentissement du rythme. Electrocardiogramme normal. Amélioration subjective. Réapparition de la tachyarythmie sept jours après la cessation du traitement quinidique.

Obs. XXXI. — Barb. Céline, 51 ans, entre salle Bazin le 20 janvier 1922.

Tachycardie basedowienne à type de tachycardie sinusale.

Hospitalisée en *novembre 1920* dans le service du professeur Vaquez à la Pitié pour des crises de palpitations. Traitée à cette époque par des cachets *de quinine* qui l'avaient améliorée. Reste au repos chez elle pendant toute la première partie de l'année 1921. Prenait de la quinine : 2 pilules par jour, dix jours par mois. *En octobre 1921*, recommence à travailler. Au bout de cinq semaines, est prise de nouveau de palpitations avec tremblement, qui l'obligent à cesser son travail. Vient à la consultation le *13 janvier 1922*. Goître. Exophtalmie légère. Tremblement. Le début de ces accidents remonterait à *un an*, à l'époque de l'hospitalisation à la Pitié. Tachycardie sans arythmie. Pouls : 102. T. A. 19-8.

Pas de lésions valvulaires.

Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

Electrocardiogramme. On constate une *tachycardie sinusale avec persistance de l'onde P.*

La malade se plaignant de « battements de cœur » qui empêchent tout travail, on tente le traitement quinidique pour ralentir le rythme cardiaque.

Entre salle Bazin le 20 janvier.

23 janvier. — *Electrocardiogramme.* Même image que précédemment.

Du 20 au 23 janvier. — Le pouls est resté rapide, régulier, mais avec une fréquence de 120 à 124. Les sensations de battements de cœur ont persisté, ainsi que le tremblement.

24 janvier. — Pouls : 110. *Quinidine* : 0 gr. 40.

25 janvier. — Pouls : 104. *Quinidine* : 0 gr. 40. T. A. 18-8.

26 janvier. — Pouls : 96. *Quinidine* : 1 gramme.

27 janvier. — Pouls : 96. *Quinidine* : 1 gr. 20.

28 janvier. — Pouls : 100. *Quinidine* : 1 gr. 20. Nausées, vomissements.

29 janvier. — Pouls : 96. *Electrocardiogramme.* Même image que précédemment, mais rythme ralenti. *Quinidine* : 1 gr. 20.

30 janvier. — Pouls : 92. Régulier. Nausées, vomissements, bilieux, malaise général.

31 janvier. — Pouls : 92. *Quinidine* : 0 gr. 80.

1er février. — Pouls : 92. *Quinidine* : 1 gramme. Nausées.

2 février. — Pouls : 96. Nausées. Pas de quinidine, la malade la refusant.

3 février. — Pouls : 96. Pas de quinidine.

4 février. — Pouls régulier : 100. La malade sort de l'hôpital, ne ressentant plus de battements de cœur. *A pris 7 gr. 20 de quinidine.*

6 février. — Pouls : 100.

Electrocardiogramme. Aucun changement.

Grâce à la quinidine, la fréquence du pouls est tombée de 120 à 92-100. La malade se sent beaucoup mieux, elle ne ressent plus de palpitations. Le tremblement a diminué. Elle a pu reprendre son travail.

Revue le 9 mars. L'amélioration s'est maintenue.

Résumé. — Syndrome de Basedow. Accidents cardiaques remontant à un an avant son entrée à l'hôpital. Soignée à la Pitié pour arythmie complète par la quinine. A son entrée, tachycardie sinusale avec sensations subjectives douloureuses. Pas de lésions valvulaires. Pas d'insuffisance cardiaque. Quinidine : 7 grammes en neuf jours. Baisse de la fréquence du rythme cardiaque de 120 à 92. Disparition des sensations subjectives douloureuses. Amélioration générale qui se maintenait un mois après la cessation du traitement quinidinique.

Obs. XXXIII. — Prier Marie, âgée de 38 ans, entre salle Bazin le 31 janvier 1922.

Arythmie complète depuis un mois. A eu des troubles fonctionnels d'origine cardiaque : dyspnée d'effort, dyspnée paroxystique. Palpitations depuis sa première grossesse il y a neuf ans. Ces troubles se sont accentués surtout depuis trois ans. Chorée à l'âge de 8 ans. A son entrée, trachyarythmie. Pouls : 100. T. A. 13-8 1/2. Pas de signes d'asystolie. *Pas de lésion valvulaire.*

1er février. — Pouls : 100. Irrégulier. *Electrocardiogramme :* Tantôt fibrillation, tantôt tachysystolie auriculaire espacée avec 3 ou 4 ondes P. (fig. 39).

Observation XXXIII Dérivation II

Fig. 39. — Electrocardiogramme avant la cure quinidique. 1er février 1922.

Observation XXXIII Dérivation II

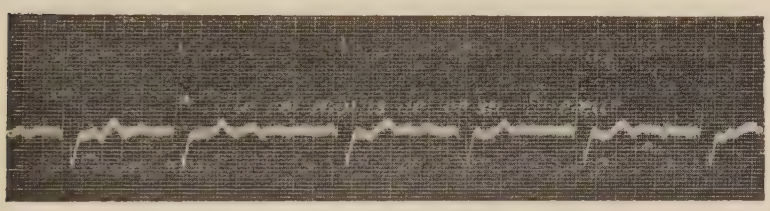


Fig. 40. — Electrocardiogramme après la digitaline et avant la quinidine. 9 février 1922.

Observation XXXIII Dérivation II

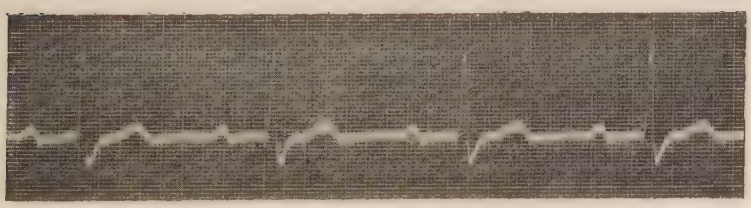


Fig. 41. — Electrocardiogramme après 7 jours de cure quinidique. 16 février 1922.

Du 2 au 6 février. — Cinquante gouttes de digitaline. Pouls autour de 80.

7 et 8 février. — *Théobromine* 1 gr. 50 par jour. Pouls : 84. Irrégulier.

9 février. — Pouls : 84. Irrégulier. *Electrocardiogramme.* Même aspect. (Fig. 40). *Quinidine* : 0 gr. 40.

10 février. - Pouls : 100. Irrégulier. T. A. 11-6. *Quinidine* : 0 gr. 80.

11 février. — Pouls 67. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

12 février. — Pouls : 68. Presque régulier. *Quinidine* : 1 gr.

13 février. — Pouls : 64. Presque régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

14 février. — Pouls : 64. Presque régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20. *Electrocardiogramme.* Persistance de la tachysystolie, mais plus espacée. Plus de fibrillation.

15 février. — Cœur *régulier* : 64. *Quinidine* : 1 gr. 20.

16 février. — Cœur *régulier* : 64. *Electrocardiogramme.* Rythme normal avec onde P. (Fig. 41). Régularisation obtenue avec 6 gr. 80 de quinidine. *Quinidine* : 0 gr. 80.

17 février. — Pouls : 72. Régulier. *Quinidine* : 0 gr. 60.

18 février. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

19 février. — Pouls régulier. *Quinidine* : 0 gr. 40.

Du 20 au 29 février. - Pas de quinidine. Le cœur redevient irrégulier le 24 février.

25 février. — *Quinidine* 1 gr. 20, *26 et 27 février.* Même dose.

Le 28. — Retour au rythme normal avec réapparition de l'onde P. La quinidine est continuée à raison de *1 gramme par jour* jusqu'au *4 mars.* Cessation à cette date.

Le 7. — Réapparition de l'arythmie.

Le 9. — Nouvelle cure quinidique. 11 gr. 60 en 11 jours. Régularisation le 11e jour (19 mars). Légers signes de stase qui sont jugulés par *50 gouttes de digitaline.* Sort le 27 mars très améliorée et avec un rythme régulier. On lui prescrit une dose

d'entretien. Revue le 6 juin. *Cœur absolument régulier.* Disparition de tous les risques fonctionnels. Electrocardiogramme normal.

Obs. XXXVI. — Leg. Ernestine, 68 ans, entre salle Bazin le 27 février 1922, pour des crises d'étouffement nocturne et des palpitations avec sensation d'angoisse, remontant à décembre 1921.

Antécédents : on ne relève qu'une ostéomyélite à l'âge de 14 ans. Jamais de rhumatisme.

Symptômes à l'entrée : râles de bronchite chronique aux bases pulmonaires et signes d'emphysème.

Aucune lésion valvulaire cardiaque. Aucun signe d'insuffisance cardiaque.

Petits signes de *néphrite chronique.*

T. A. 20-12. Rythme cardiaque très rapide et irrégulier : Pouls : 144.

Du 22 au 26 février. — *Digitaline* : L gouttes. Ralentissement du pouls qui, le 26 février, tombe à 96. Mais il reste irrégulier.

26 février. — *Electrocardiogramme.* Mélange de fibrillation et de tachysystolie.

27 et 28 février. — *Quinidine* : 0 gr. 40. Théobromine 1 gr. 50.

Du 2 au 5 mars. — Pouls : 80 à 88. Irrégulier. *Quinidine* : *1 gr. 20*, chaque jour.

6 mars. — Le pouls est tombé ce matin à 60. Il est absolument régulier.

La malade se sent mieux. *Electrocardiogramme* : onde P normale. Cessation de la quinidine.

Du 7 au 10 mars. — Cœur régulier.

11 mars. — Le matin, le rythme cardiaque est de nouveau

Observation XXXVI Dérivation II

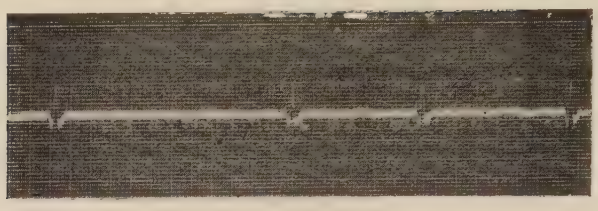


Fig. 42. — Electrocardiogramme avant la 2e cure quinidique. Fibrillation pure. 16 mars 1922.

Observation XXXVI Dérivation II

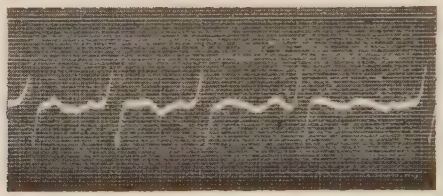


Fig. 43. — Electrocardiogramme le 6e jour de la 2e cure quinidique. Tachycardie régulière. Onde P normale. 29 mars 1922.

Observation XXXVI Dérivation II

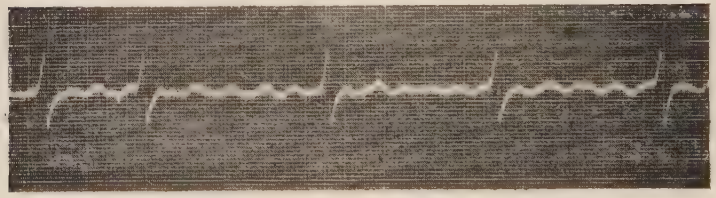


Fig. 44. — Electrocardiogramme après une cure digitalique et avant la 3e cure quinidique. 6 avril 1922.

Observation XXXVI Dérivation II

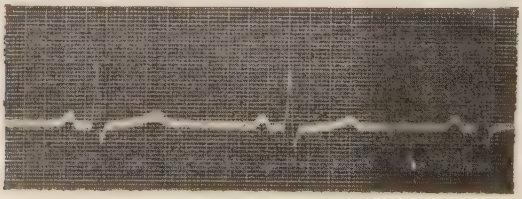


Fig. 45. — Electrocardiogramme après 15 jours de cure quinidique. Onde P normal. Rythme normal. 20 avril 1922.

rrégulier, sans être plus rapide. *Electrocardiogramme* : mélange de fibrillation et de tachysystolie. Pouls : 88.

Du 12 au 15 mars. — Pouls : 80. Irrégulier. T. A. 16 grammes.

16 mars. — Pouls : 84. Irrégulier. *Electrocardiogramme* : fibrillation pure sans tachysystolie. (Fig. 42).

17 mars. — Pouls : 100. Irrégulier.

Du 18 au 24. — Même état, aucun signe d'insuffisance cardiaque.

24 mars. — *Quinidine* : 0 gr. 90. Pouls : 100. Irrégulier.

25 mars. — *Quinidine* : 0 gr. 80. Pouls : 100. Irrégulier.

26 mars. — Pouls : 96. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

27 mars. — Pouls : 88. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

28 mars. — Pouls : 84. Plus régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

29 mars. — Pouls tout à fait RÉGULIER, battant à 76. *Electrocardiogramme* : réapparition de l'onde P. (Fig. 43).

30 mars. — Pouls : 116. Pas de quinidine.

31 mars. — Pouls : 126. Complètement irrégulier. Apparition de légers signes d'insuffisance cardiaque. On cesse la quinidine et l'on reprend une cure digitalique.

Du 1er au 5 avril. — Digitaline : L gouttes. Le pouls se ralentit, mais reste irrégulier.

6 avril. — Pouls : 124. Irrégulier. *Electrocardiogramme* : tachysystolie. (Fig. 44). *Quinidine* : 0 gr. 60.

7 avril. — Pouls 116. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

8 avril. — Pouls : 88. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

9 avril. — Pouls 88. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

10 avril. — Pouls : 88. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

11 avril. — Pouls : 76. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

12 avril. — Pouls 80. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

13 avril. — Pouls : 84. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

14 avril. — Pouls : 84. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

15 avril. — Pouls : 80. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

16 avril. — Pouls : 84. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

17 avril. — Pouls : 76. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 40.

18 avril. — Brusquement apparition de la tachycardie. Pouls: 120. *Quinidine* : 1 gr. 40.

19 avril. — Continuation de la tachycardie. Pouls : 116. *Quinidine* : 1 gr. 40.

20 avril. — Pouls lent : 64 et absolument RÉGULIER. *Electrocardiogramme* : onde P normale. (Fig. 45). On donne encore 1 gr. 20 de quinidine.

21 avril. — Pouls : 60. Régulier. Quinidine : 1 gramme.

22 avril. — Pouls : 64. Régulier. Quinidine : 0 gr. 60.

23 avril. — Pouls : 64. Régulier. Quinidine : 0 gr. 60.

24 avril. — On interrompt la médication.

28 avril. — La malade sort de l'hôpital très améliorée et avec un rythme cardiaque absolument régulier.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète avec mélange de fibrillations et de tachysystolie. Pas de lésions valvulaires ni d'insuffisance cardiaque.

Préparation digitalique, puis 1re cure de quinidine : 6 gr. 80 en sept jours. Régularisation le 8e jour. Réapparition de la tachy-arythmie cinq jours après la cessation de la quinidine. 2e cure de quinidine sans préparation digitalique, 4 gr. 60 en cinq jours. Régularisation le 6e jour. Réapparition de l'arythmie deux jours plus tard, cure digitalique, puis 3e cure de quinidine 18 grammes en quatorze jours. Régularisation le 15e jour. Continuation de la quinidine 3 jours. Persistence du rythme régulier et disparition des signes fonctionnels.

Obs. XXXVII. — Mich. Marie. Entrée salle Bazin le 13 mars 1922.

Entrée pour palpitations et essoufflements survenant sous forme de crises à courts intervalles. Le début de ces accidents remonterait *à quatorze ans*, mais ils se seraient extrêmement accentués depuis septembre 1921. Il s'agit de crises de batte-

Observation XXXVII Dérivation II

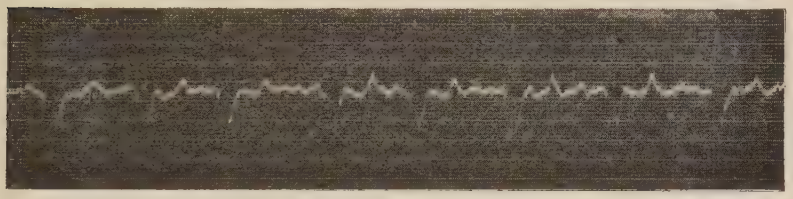


Fig. 46. — Electrocardiogramme après la digitaline et avant la quinidine. Tachysystolie auriculaire. 21 mars 1922.

Observation XXXVII Dérivation II

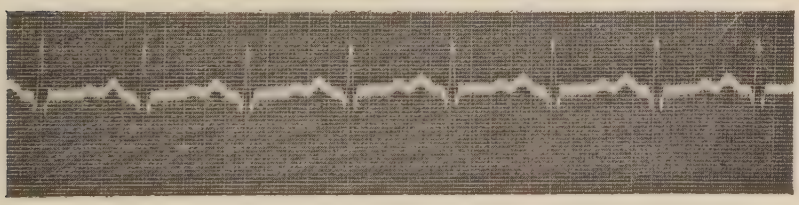


Fig. 47. — Electrocardiogramme le 8e jour de la cure quinidique. Tachycardie régulière. Onde P normale. 28 mars 1922.

ments de cœur, avec sensation d'angoisse, survenant le jour et surtout la nuit. Apparition en même temps de dyspnée d'effort et de céphalée.

Antécédents. — Néant.

Symptômes à l'entrée. — Tachy-arythmie très considérable. Pouls à 170. Très régulier.

Aucune lésion valvulaire cardiaque. Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

Par contre : signes accusés de néphrite chronique ; petits signes de brightisme, céphalée. Pollakiurie nocturne.

14 mars. — *Electrocardiogramme* : mélange de fibrillation et de tachysystolie.

Du 15 au 18 mars. — Cinquante gouttes de *digitaline*. La fréquence du pouls s'abaisse de 170 à 104 mais il reste irrégulier.

20 mars. — Pouls : 124.

21 mars. — Pouls : 144. *Electrocardiogramme* : tachysystolie auriculaire. (Fig. 46). *Quinidine* : 0 gr. 40.

22 mars. — Pouls : 116. Irrégulier. *Quinidine* : 0 gr. 80.

23 mars. — Pouls : 108. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

24 mars. — Pouls : 112. *Régulier.* On continue la *quinidine* : 1 gr. 20.

25 mars. — Pouls : 104. Régulier. T. A. 14/7. *Quinidine* : 1 gr. 20.

26 mars. — Pouls : 104. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

27 mars. — Pouls : 104. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

28 mars. — Pouls : 100. Régulier. *Quinidine* : 1 gr. 20. *Electrocardiogramme* : onde P normale. (Fig. 47).

29 mars. — *Quinidine* : 1 gr. 20. Pouls : 100. Régulier.

2 avril. — La malade, qui n'a pas eu de quinidiné depuis deux jours se plaint aujourd'hui de battements de cœur. Pouls : 108. *Irrégulier. Electrocardiogramme* : réapparition de la tachysystolie.

On reprend la digitaline jusqu'au 5 avril. Le pouls garde les mêmes caractères.

6 avril. — Pouls : 111. Irrégulier. *Quinidine* : 0 gr. 80.

7 avril. — Pouls : 104. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gramme.

8 avril. — Pouls : 104. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

9 avril. — Pouls : 100. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

10 avril. — Pouls : 94. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

11 avril. — Pouls RÉGULIER : 104. *Electrocardiogramme* : réapparition de l'onde P.

On continue la quinidine : 1 gr. 20 par jour jusqu'au 16 avril, puis 1 gr. 20 en deux jours de suite interruption un jour de nouveau 1 gr. 20 en deux jours et ainsi de suite, jusqu'au 28 avril. Le cœur reste régulier, grâce à la continuation du traitement, jusqu'à cette date, où elle sort de l'Hôpital.

Résumé de l'observation. — Arythmie complète, avec mélange de fibrillation et de tachysystolie à l'électro, en rapport avec une myocardite chronique invétérée. Digitaline, puis cure quinidique : 2 gr. 40 en trois jours. Régularisation le 3e jour mais persistance de la tachycardie. Continuation de la quinidine. 7 gr. 20 en six jours. Réapparition de l'arythmie le 3e jour après cessation du médicament. 2e cure quinidique, 5 gr. 40 en cinq jours. Régularisation le 6e jour. Traitement quinidique d'entretien, qui maintient la régularité du rythme.

II. — *Cas où la quinidine n'eut aucune action ou une action incomplète.*

Obs. I. — Bouv. A., 58 ans. Arythmie complète invétérée auriculaire à myocardite chronique. 3 cures successives de quinidine : 5 gr. 46 puis 3 gr. 40 puis 2 gr. 40. A la fin de la 5e série, et en alternant digitaline et quinidine, on voit s'établir un rythme normal avec réapparition de l'onde α sur le tracé mé-

canique, mais l'arythmie et le pouls veineux systolique reparaissent dès la cessation du médicament et on voit apparaître des phénomènes d'insuffisance cardiaque chronique qui obligent à suspendre la médication.

Obs. II. — A... Alice, 25 ans (*observation communiquée par* notre collègue et ami M. Grenier, *interne des Hôpitaux, auquel nous adressons nos plus vifs remerciements*).

Entre salle Lasèque, dans le service de M. le Dr Florand, le 16 avril 1921. Tachyarythmie. Asystolie complète.

Maladie mitrale d'origine rhumatismale. Hydrothorax. L gouttes de digitaline sans résultat puis ouabaïne : 1/2 milligramme par jour en injection intraveineuse pendant cinq jours puis digitaline : L gouttes, puis théobromine. Puis de nouveau cinq jours d'ouabaïne.

On continue ainsi jusqu'au 30 juin 1921, en alternant digitaline et ouabaïne. Mais la tachy-arythmie persiste et rend le sommeil impossible. On a recours au sulfate de quinidine.

31 mai. — 0 gr. 20 de sulfate de quinidine.

Du 1er au 5 juin. — 0 gr. 40 par jour. Le 5e jour, apparition d'une dyspnée *sine materia* qui oblige à suspendre la médication.

Mais le rythme cardiaque est devenu beaucoup moins rapide, et l'amélioration subjective est considérable. Le sommeil est de nouveau possible. Cette amélioration persiste un mois, sans qu'il soit besoin de revenir au sulfate de quinidine.

19 août. — Le cœur redevenant rapide, on donne de nouveau de la quinidine pendant quatre jours (0 gr. 20 le 1er jour, 0 gr. 40 les jours suivants).

De nouveau, le cœur se ralentit et l'amélioration subjective s'ensuit. La malade sort le 23 août. Le cœur reste irrégulier,

mais beaucoup plus lent qu'à son entrée, et la malade demande à continuer la prise du médicament.

Obs. III. — Lec. Marie, 55 ans. Entre salle Bazin le 12 avril 1921. *Maladie mitrale* d'origine indéterminée. *Arythmie complète* ayant débuté il y a un an, et persistant actuellement d'une façon continue. Pouls veineux systolique. Insuffisance cardiaque à répétition. 1re cure de quinidine : 6 gr. 40 aucun succès, cure digitale, puis 2e cure quinidine : 3 gr. 60. Signes d'intolérance qui font cesser la médication, 3e cure de quinidine : 6 gr. 80. Aucun succès.

Décédée dans le service par insuffisance cardio-hépatique en février 1922.

Obs. V. — Mor. 40 ans, entre salle Grisolle le 24 mars 1921.

Bradycardie totale avec extrasystoles douloureuses. Pouls : 40. T. A 17/2/10.

Du 3 au 5 octobre. — L gouttes de digitaline.

5 octobre. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

6 octobre. — *Quinidine* : 1 gramme.

7 octobre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

8 octobre. — Aucun changement dans son état. Apparition de vertiges et douleurs cervicales qui font suspendre la médication, en raison de la tendance de la quinidine à diminuer la conductibilité.

10 octobre. — *Aucun changement.* Dose totale de *quinidine* : 2 gr. 60.

Obs. VI. — Lhui. Henri, 61 ans. Entre salle Grisolle le 9 mars 1921.

Aortite. Néphrite chronique. Arythmie complète.

Début remontant à 1918. Crise d'asystolie à répétition depuis le 11 novembre 1920.

Entre pour la dernière fois le 28 septembre 1921 dans le service en état d'asystolie complète avec tachy-arythmie.

Traitement digitalique. — L gouttes du 29 septembre au 4 octobre. *Persistance de la tachy-arythmie.*

5 octobre. — Pouls : 104. T. A. 23/6. *Quinidine* : 0 gr. 40.

6 octobre. — *Quinidine* : 1 gramme.

7 octobre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

8 octobre. — L'arythmie persiste. *Quinidine* : 0 gr. 80.

9 octobre. — *Apparition de signes d'insuffisance cardiaque* qui font interrompre la médication. *Persistance de l'arythmie.* Dose de *quinidine* : 3 gr. 40.

Le malade meurt subitement le 25 octobre. L'autopsie ne put être pratiquée.

Résumé. — Arythmie complète ayant débuté trois ans avant son entrée à l'hôpital. Aortite. Crises d'asystolie à répétition depuis un an. Cure digitalique, puis quinidine : 3 gr. 40 sans résultat. Réapparition de signes d'insuffisance cardiaque qui font cesser la médication. Mort subite cinq semaines plus tard.

Obs. VII. — Boss. 63 ans, entré salle Bazin le 12 janvier 1921.

Aortite avec dilatation cylindriforme de l'aorte et cirrhose cardiaque. *Extrasystoles douloureuses.* Wassermann positif.

Le 3 octobre. — *Digitaline* : X gouttes.

Le 4 octobre. — *Digitaline* : X gouttes.

Le 5 octobre. — Pouls : 88. T. A. 14/4. Extrasytoles. *Quinidine : 0 gr 40.*

Le 6 octobre. — *Quinidine : 1 gramme.*

Le 7 octobre. — *Quinidine : 1 gr. 20.*

Le 8 octobre. — Se plaint de douleurs dans les épaules et les bras. Dyspnée *sini materia. Aucun changement dans son état.*

Interruption de la médication. *Dose totale de quinidine : 2 gr. 60.*

Le 28 novembre. — Apparition d'un abcès froid costal qui se fistulise.

Décès le 25 décembre.

Obs. VIII. — Calb., 67 ans, entre salle Bazin le 19 février 1921. *Angine de poitrine. Aortite syphilitique.* Wassermann positif. *Arythmie extrasystolique* avec sensations de choc précordial douloureux.

Du 1 au 5 octobre. — Digitaline : L gouttes.

5 octobre — Pouls : 76. T. A. : 14/9. *Quinidine : 0 gr. 40.*

6 octobre. — Quinidine : 1 gramme.

7 octobre. — Quinidine : 1 gr. 20.

8 octobre. — Pas de quinidine.

9 octobre. — Quinidine : 1 gramme. Signes fonctionnels : palpitations, douleurs précordiales. Pouls : 60.

10 octobre. — Oppression, nausées. On cesse la médication. *Aucun changement dans l'état de la malade. Persistance des extrasystoles.*

Dose totale de quinidine : 3 gr. 60.

Obs. XV. — Coop. Gustave, âgé de 40 ans, entre salle Grisolle le 5 novembre 1920. *Retrécissement mitral avec arythmie complète.* Plusieurs crises d'asystolie qui ont toujours été bien réduites par la digitaline.

Début en juillet 1920. — Pas de rhumatisme articulaire aigu.

29 octobre 1921. — Arythmie. Pouls : 104. T. A. : 11/9. Pas d'insuffisance cardiaque.

Tracé : *Arythmie complète; disparition de l'ondulation au phlébogramme.*

Quinidine : 0 gr. 20.

30 octobre. — Quinidine : 1 gr. 20.

1er novembre. — Quinidine : 1 gr. 20.

3 novembre. — Quinidine : 1 gr. 20.

4 novembre. — Quinidine : 1 gr. 20.

5 novembre. — Persistance de l'arythmie. *Quinidine : 0 gr. 40.*

6 novembre. — Quinidine : 1 gr. 60.

7 novembre. — Quinidine : 1 gr. 60. Pouls : 112. Arythmie.

8 novembre. — Pouls : 76. T. A. : 11/7. Mais le malade présente des signes d'insuffisance cardiaque avec subictère et gros foie, qui font interrompre le traitement quinidinique.

9 novembre. — Pouls : 80. T. A. : 11/7.

10 novembre. — Pouls : 80. T. A. 11/7.

11 novembre. — Le foie est redevenu normal et le subictère a disparu. *L'arythmie n'a pas été influencée par le traitement quinidinique. Dose de quinidine : 8 gr. 60.*

Une deuxième tentative est faite du 28 novembre au 5 décembre sans plus de succès que la première. Un électrocardiogramme fait le 4 décembre avait montré de la *fibrillation auriculaire typique* qui a persisté après quinidisation.

Résumé. — Arythmie complète remontant à un an et demi. Pouls veineux systolique. Fibrillation auriculaire. Rétrécissement mitral. Cœur suffisant. Pas de préparation digitalique. Quinidine : 8 gr. 60. Apparition de signes de stase qui font suspendre la médication.

Obs. XVII. — Rauc., âgée de 44 ans, entre salle Bazin le 3 novembre 1921.

Arythmie extrasystolique. — Début depuis juillet 1921. Sensations subjectives très désagréables. Sensations de chocs, de battement, d'arrêt du cœur, de vide dans la poitrine. Pas de lésions valvulaires. Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

Extrasystoles à intervalles irréguliers, isolées ou groupées par deux ou davantage. Pouls : 60 (systoles avortées). T. A. 13/9.

Le tracé montre des extrasystoles, avec persistance de l'ondulation α.

3 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 20.

4 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 80.

5 novembre. — Nausées. Vomissements. Bronchites. On interrompt le traitement après 1 gramme.

9 novembre. — *Reprise du traitement. Quinidine* : 1 gramme.

10 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 60. Etourdissements, vertiges.

11 novembre. — Douleurs derrière la nuque. Vertiges. *Persistance des extrasystoles.* On interrompt la médication après 1 gr. 60.

15 novembre. — *On reprend la médication. Quinidine* : 0 gr. 40.

16 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 60.

17 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 80.

18 novembre. — Gêne respiratoire. *Quinidine* : 1 gramme.

19 novembre. — Sensation d'ivresse. Vertiges. Palpitations. *Quinidine* : 1 gramme.

20 novembre. — Persistance des extrasystoles toutes les 2 ou 3 pulsations. *Quinidine* : 1 gr. 20.

21 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

22 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

23 novembre. — *Aucune amélioration.* Aussi arrête-t-on la médication.

Depuis on a fait encore 2 tentatives sans aucun succès.

Résumé. — Arythmie extrasystolique dont le début remonte à cinq mois. Pas de lésions valvulaires. Pas d'insuffisance cardiaque. Deux cures de quinidine sans préparation digitalique, 1 gramme en deux jours. Signes d'intolérance : 1 gr. 60 en deux jours : nouveaux signes d'intolérance. 7 gr. 60 en neuf jours. Aucun résultat.

Obs. XIX. — Jour., 52 ans, entrée salle Bazin le 2 novembre 1921, pour essoufflements, palpitations. *Syndrome de Basedow* caractérisé par *tachycardie, tremblement* et exophtalmie, sans goitre. Crises de tachycardie paroxystiques à intervalles irréguliers datant de l'âge de 20 ans.

7 novembre 1921. — Pouls : 104. *Tachycardie avec légères irrégularités de temps en temps. Quinidine* : 0 gr. 20.

8 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 80. Pouls : 120. T. A. 17/8.

9 novembre. — Pouls : 120. T. A. 17/8. *Quinidine* : 0 gr. 40.

11 novembre. — *Quinidine* : 1 gramme.

12 novembre. — Pouls : 112. *Quinidine* : 1 gramme.

14 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

14 novembre. — *Quinidine* : 0 gr. 40.

15 novembre. — *Quinidine* : 1 gr. 20.

16 novembre. — Aucun changement. Pouls : 112. T. A. 17/10. *Quinidine* : 1 gr. 20.

A reçu depuis le début 7 gr. 40 *de quinidine sans aucune amélioration.*

17 novembre. — Aucune amélioration. La malade demande à sortir de l'hôpital, et l'on cesse la médication.

Résumé. — Tachycardie sinusale basedowienne à forme paroxystante, apparaissant à intervalles irréguliers et remontant à l'âge de 20 ans. Pas d'insuffisance cardiaque. Pas de préparation digitalique. Quinidine : 7 gr. 40 ; pas de signes d'intolérance, mais aucun résultat.

Obs. XXIV. — Gour. Ernest, 64 ans, entre salle Grisolle le 7 décembre 1921. *Aortite syphilitique. Insuffisance cardiaque avec arythmie complète.* Pouls : 120. T. A. 16-7.

8 décembre. — Pouls : 120. *Tracé.* Montre un phlébogramme *sans onde* α.

Du 9 au 13 décembre. — L gouttes de digitaline.

Le pouls se ralentit mais reste irrégulier.

16 décembre. — Tracé mécanique. Même aspect. *Quinidine* : 0 gr. 40.

17 décembre. — Pouls : 84. *Quinidine* : 0 gr. 60.

18 décembre. — Pouls : 71. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr.

19 décembre. — Pouls : 72. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr.

20 décembre. — Pouls : 76. Irrégulier. T. A. 22-4. *Diarrhée. Quinidine* : 1 gr. 20.

21 décembre. — Pouls : 88. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

22 décembre. — Pouls : 112. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

23 décembre. — Pouls redescendu à 76. Irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

Du 24 au 27 décembre. — Quinidine : 1 gr. 20 par jour.

28 décembre. — Tracé mécanique. Toujours pas d'onde α au phlébogramme.

Quinidine : 1 gr. 20.

29 décembre. — Quinidine : 1 gr. 20.

30 décembre. — Pouls : 80. Toujours irrégulier. *Quinidine* : 1 gr. 20.

On cesse la médication quinidinique, le malade ayant reçu sans résultat, depuis le 16 décembre, *16 gr. 20 de sulfate de quinidine*, sans d'ailleurs présenter aucun signe d'intolérance, ni aucun accident de stase.

Electrocardiogramme. Fibrillation auriculaire typique.

Résumé. — Arythmie complète avec fibrillation auriculaire dont on ne peut préciser le début. Aortite syphilitique avec insuffisance aortique. Insuffisance cardiaque.

Cure digitalique. *Quinidine* : 16 gr. 20 en quinze jours. Aucun résultat. Aucun signe d'intolérance.

Obs. XXVI. — Jac. Claude, 65 ans, entre salle Grisolle le 10 décembre 1921.

Hypertension artérielle. Syphilis ancienne.

Insuffisance cardiaque.

Arythmie dont il est impossible de préciser le début.

Cœur irrégulier : 104 pulsations à la minute. Pas de lésions valvulaires. T. A. 21-4.

12 décembre. — *Tracé mécanique.* Montre un sphygmogramme irrégulier comme rythme et comme ampleur des courbes et un phlébogramme où persiste l'ondulation α. Pouls : 104.

Électrocardiogramme : arythmie complète invétérée avec fibrillation auriculaire typique.

Cure digitalique : cinquante gouttes en cinq jours.

Cure de quinidine : 15 gr. 40 en quatorze jours. Aucun résultat. Aucun signe d'insuffisance cardiaque. 2e cure de quinidine

sans préparation digitalique : 2 gr. 80 en trois jours. Pas d'effet sur l'arythmie, mais signes de stase. Digitaline : disparition de ceux-ci.

Electrocardiogramme. Fibrillation auriculaire typique persistante.

Obs. XXXIII. — Heb. Jules, 40 ans, entre salle Grisolle le 25 janvier 1922.

Arythmie complète, caractérisée par un mélange de fibrillation, de tachysystolie auriculaire et d'extrasystoles ventriculaires. Début probable il y a un an. Insuffisance cardiaque. Pas de lésions valvulaires.

Cure digitalique produisant un rythme bigéminé. Celui-ci cesse dès la suppression de la digitaline.

Quinidine : 7 gr. 60 en sept jours. Aucun résultat. Aucun signe d'intolérance.

Le malade sort sur sa demande et le traitement doit être interrompu.

Obs. XXXV. — Cess. Aimé, 37 ans, entre salle Grisolle le 17 février 1922.

Crise de tachy-arythmie ayant débuté en novembre 1921. Depuis cette époque, présente de la dyspnée et des palpitations. A son entrée, *tachy-arythmie* considérable. Pouls à 104. Très irrégulier.

Syndrome d'asystolie. Examen du cœur : signes de *maladie mitrale.* Souffle prolongé de la pointe et dédoublement du 2e bruit.

18 février. — Le pouls bat à 104. Irrégulier.

Electrocardiogramme. Fibrillation auriculaire typique.

(Un électrocardiogramme recueilli le 13 février avait également montré de la fibrillation).

Du 19 au 24 février. — L gouttes de digitaline.

24 février. — Électrocardiogramme. Persistance de la fibrillation typique.

Du 25 février au 6 mars. — Reçoit 11 gr. 80 de sulfate de quinidine sans aucun résultat.

6 mars. — Électrocardiogramme. Persistance de la fibrillation auriculaire sans aucun changement.

On cesse le traitement quinidinique. Le malade a été revu au début du mois de mai. Aucun changement.

II. — *Cas où la quinidine eut une action nettement défavorable.*

Obs. XI. — Puc. Marie-Louise, 35 ans. Tachycardie sinusale chez une tuberculeuse cavitaire. Mauvais état général. Prend 2 grammes de quinidine en trois jours. La médication doit être interrompue en raison de l'apparition d'une diarrhée profuse le 3e jour. La malade meurt en pleine cachexie deux mois plus tard.

Obs. XIII. — Pil. Jacques, 60 ans. *Maladie de Paget des os.* Crises d'asystolie à répétition avec arythmie complète ancienne dont on ne peut préciser le début. Au début de la cure quinidique, aucun signe d'insuffisance cardiaque. Prend sans préparation digitalique 3 gr. 40 de quinidine en cinq jours. Mais le sixième jour la médication doit être interrompue : insuffisance cardiaque grave avec stase veineuse accentuée et diarrhée. Trai-

tement digitalique. Disparition de l'insuffisance cardiaque. Arythmie persistante.

Obs. IX. — Lac., 22 ans. *Maladie mitrale*, d'origine *rhumatismale*. Crise de rhumatisme articulaire aigu avec poussée d'endocardite sur une lésion valvulaire ancienne. Asystolie avec tachy-arythmie à type d'arythmie complète. Température élevée. Prend après digitaline 4 gr. 40 de quinidine en six jours. Ils amènent le 7e jour des accidents aigus de stase avec poussée rhumatismale articulaire aiguë. Un mois et demi après, on fait une nouvelle tentative. Mais après 2 gr. 40 de quinidine en deux jours les accidents de stase réapparaissent le 3e jour et on doit interrompre la médication.

Obs. XX. — Gaur. Séraphine, 60 ans. *Hypertension artérielle* datant de longues années, sans troubles du rythme. Prend 4 gr. 20 de quinidine en cinq jours, sans digitaline. Mais la tension artérielle reste au même point et la malade présente des accidents d'ivresse quinique très intense qui forcent à interrompre la médication.

Obs. XXI. — Duv. Gilberte, 78 ans. *Rétrécissement mitral* d'origine indéterminée. *Crises de tachy-arythmie* à type *d'arythmie complète* datant *de trois semaines*. Insuffisance cardiaque chronique. Fait une cure de digitaline, puis prend 2 gr. 80 de quinidine en cinq jours. Diarrhée profuse qui force à interrompre la médication. Meurt dans la cachexie deux mois plus tard.

Obs. XXIX. — Prad. 30 ans. *Maladie mitrale* rhumatismale. *Arythmie complète* se présentant sous forme *de crises à répéti-*

tion dont *la première remonte à dix mois.* Pouls veineux systolique sans ondulation α. On institue un traitement quinidinique à suivre chez elle. Prend 1 gr. 20 de quinidine : collapsus. Prend de nouveau 1 gr. 60 : syncope dans la rue. Vomissements. Entre à l'hôpital. Prend après préparation digitalique qui ralentit le cœur mais laisse persister l'arythmie, 4 gr. 80 de quinidine en cinq jours. Ils ne provoquent pas d'accidents, mais n'ont aucune action sur l'arythmie.

Obs. XXVIII. — Geof. 65 ans. *Insuffisance cardio-rénale. Insuffisance mitrale fonctionnelle.* Crises d'asystolie à répétition dont le début remonte à trois ans. *Arythmie complète avec tachycardie, à forme continue et chronique.* Pouls veineux systolique. Prend L gouttes de digitaline puis 4 grammes de quinidine en quatre jours. Le 5e jour, accidents de stase qui obligent à interrompre la médication. Aucune action sur l'arythmie. La situation ne se rétablit pas et la malade meurt en pleine asystolie et urémie un mois plus tard.

Obs. XXIV. — Merd. 50 ans. Myocardite chronique. *Arythmie complète chronique dont on ne peut préciser le début.* Pas de lésion valvulaire. Pas d'insuffisance cardiaque. *Électrocardiogramme : Fibrillation auriculaire typique avec extrasystoles.* L gouttes de digitaline, puis quinidine : 2 gr. 40 en trois jours. Le 3e jour, dyspnée *sine matéria.* Saignée. Interruption deux jours puis reprise de la quinidine : 3 gr. 20 en trois jours. Aucune action sur la fibrillation auriculaire qui reste inchangée à l'électrocardiogramme. Mais apparition d'une diarrhée profuse avec coliques abdominales qui oblige à interrompre la médication.

III. — *Cas de mort au cours du traitement.*

Obs. IV. — Mou. Louis, 31 ans, entre salle Grisolle le 1er octobre 1921.

Arythmie complète. Asystolie. Symptômes de *double lésion aortique* avec symphyse cardiaque et d'autre part signes de cirrhose, avec ascite et gros foie. Épanchement pleural droit.

Origine des accidents : crises de rhumatisme articulaire aigu à répétition depuis l'âge de 20 ans. Crises d'asystolie subintrante.

Du 2 au 4 octobre. — Digitaline : L gouttes.

4 octobre. — Pouls : 140. T. A. 12-4. Diurèse : 800 grammes.

Tachy-arythmie très marquée. Le même jour : *quinidine* : 0 gr. 20.

5 octobre. — T. A. 25-7. Pouls : 140. Très irrégulier. Diurèse : 500 grammes. *Quinidine* : 0 gr. 40.

6 octobre. — Pouls : 140. Très irrégulier. Diurèse : 500 gr. *Quinidine* : 1 gramme.

7 octobre. — Pouls : 108. Irrégulier. T. A. 17-5. Urines : 500 grammes. *Quinidine* : 1 gr. 20.

8 octobre. — Depuis ce matin le *cœur est absolument régulier.* Pouls : 80. T. A. 16-5. Diurèse : 500 grammes.

Le malade a reçu 2 gr. 80 de quinidine en quatre jours. Régularisation le 5e jour.

9 octobre. — Le cœur reste régulier. Pouls : 80. T. A. 15-4. Diurèse : 160 grammes.

Le foie reste gros. Ictère. On cesse la quinidine.

10 octobre. — Anurie. Insuffisance hépato-rénale, urée du sérum : 1 gr. 82.

Meurt le soir, avec un rythme cardiaque resté régulier et un pouls à 80.

L'autopsie a montré l'existence d'une symphyse cardiaque et d'une cirrhose cardio-tuberculeuse.

Obs. II. — Var. Pierre. *Arythmie irréductible datant de longues années. Aortite chronique. Crises d'asystolie à répétition.* Entre en pleine asystolie, le 3 août 1921, salle Grisolle.

Pas d'affection valvulaire.

22 août. — *Tracé.* Donne le type de *l'arythmie complète* avec disparition de l'onde α Pouls : 100. T. A. 26/11.

23 août, — *Pas de digitaline*, *quinidine* 0 gr. 20 *en 4 fois.*

24 août. — Pouls : 92. T. A. 26/11. Urines 3 l. 600. *Quinidine* 0 gr. 80.

25 août. — Pouls : 104. T. A. 26/11. *Quinidine* 0 gr. 80.

26 août. — Pouls : 104. T. A. 25/11. *Quinidine* 1 gr. 20.

27 août. — Pouls : 104. T. A. 25/11. Pas d'amélioration de l'arythmie. *Quinidine* 1 gr. 20.

30 août. — *Quinidine* 1 gr. 60 donné en 3 fois.

Le 31 août on constate une *chute brusque de pression*, qui n'est plus qu'à 19/9. Persistance de l'arythmie.

Aucun signe d'insuffisance cardiaque. Diurèse moins élevée.

En raison de la chute de pression, on cesse la médication. Le malade a donc reçu en tout 5 gr. 40 de *quinidine* en six jours.

Le *1er septembre* à midi, le malade *meurt subitement* au milieu de son repas. *L'autopsie* ne révéla rien de particulier.

CHAPITRE XI

ETUDE CRITIQUE DE L'EMPLOI DE LA QUINIDINE AU COURS DES ARYTHMIES

Dans l'état actuel de nos connaissances, la principale, on peut presque dire la seule indication de la médication quinidinique est l'arythmie perpétuelle que l'on s'accorde aujourd'hui à dénommer arythmie complète. C'est donc le traitement de l'arythmie complète par la quinidine que nous aurons ici en vue avant tout, et c'est à lui que nous consacrerons la presque totalité de ce chapitre, pour ne dire que quelques mots de l'emploi de la quinidine dans les autres formes d'arythmie.

§ 1. — Traitement de l'arythmie complète (ancienne arythmie perpétuelle) par la quinidine.

La médication quinidique de l'arythmie complète a donné dans l'ensemble, les résultats suivants :

Frey, qui a été le promoteur de la méthode, a traité un total de 50 cas d'arythmie complète ; il a observé 21 fois un retour au rythme normal, 6 fois une transformation d'une fibrillation en tachysystolie, 23 fois il n'a obtenu aucun résultat.

Benjamin et V. Kappf ont traité 27 cas avec 18 succès.

Klewitz a traité 15 cas dont 13 avec la quinidine et 1 avec la quinine. Il n'a obtenu qu'un seul succès.

Bock a traité 35 cas. Il a obtenu 16 succès dont l'un a duré douze mois.

Boden et Neukirch ont traité 17 cas d'arythmie complète avec 6 succès et 1 où la fibrillation a été transformée en tachysystolie. Dans l'un de leur cas, la régularité du rythme a persisté neuf mois.

V. Bergmann sur 9 cas traités a obtenu 6 succès.

Haas a observé 44 cas d'arythmie complète avec 27 succès.

Wisser a obtenu 4 succès sur 11 cas.

En Suisse Jenny sur 16 cas de fibrillation auriculaire rapporte 15 succès et sur 2 cas de tachysystolie auriculaire rapporte un succès.

En Belgique, Wybauw a traité 25 malades atteints d'arythmie complète par la quinidine et a obtenu le retour au rythme normal dans 14 cas.

En Angleterre, Ellis et Clark Kennedy, sur 8 cas de fibrillation auriculaire, ont obtenu 5 succès. Drury et Hiesco, sur 13 cas ont supprimé l'arythmie dans 6 cas.

Aux États-Unis, Hewlett et Sweeney ont traité 11 cas. Ils ont obtenu 5 fois le retour au rythme normal, 1 fois un changement de fibrillation en flutter.

Oppenheimer et Mann sur 22 cas rapportent 9 succès complets et 2 cas de transformation de la fibrillation en flutter.

Hamburger a traité 8 cas d'arythmie complète avec 4 succès.

Levy dans 4 cas a obtenu 2 succès, d'ailleurs tout à fait transitoires.

Wolferth enfin a traité 12 malades ; dans 7 cas il a rétabli le rythme normal ; dans un cas la fibrillation s'est changée en flutter. Dans deux cas favorables, il a obtenu une régularisation qui a duré deux mois pour l'un et trois pour l'autre.

Enfin en République Argentine, la statistique de Arrillaga, Guglielmetti, et Waldorp porte sur 15 cas avec 9 cas où le rythme normal s'est rétabli ; un cas où la fibrillation s'est changée en tachysystolie.

Cela fait à l'heure actuelle un total de 324 cas connus, avec 163 succès complets et 12 succès relatifs (transformation de fibrillation en tachysystolie). La proportion des cas suivis de succès complet est exactement de 50 °/₀.

A cette statistique globale nous pouvons ajouter notre statistique personnelle : celle-ci comprend comme nous l'avons dit, 28 cas d'arythmie complète avec 12 cas favorables. Notre pourcentage approche donc, lui aussi, du pourcentage de 50 °/₀. Il semble donc, à première vue, que la quinidine supprime l'arythmie complète dans 50 °/₀ des cas. En réalité la plupart de ces succès sont transitoires et nous verrons plus loin que la proportion des succès durables est beaucoup moindre.

Notre maître M. le professeur Vaquez, dans une leçon qu'il a faite dans son service le 15 juin 1922, a donné les résultats de ses recherches personnelles sur le traitement de l'arythmie complète par le sulfate de quinidine. Il a traité 24 malades. Parmi ces derniers, il faut

compter : 1° 6 cas d'arythmie complète solitaire sans autre lésion cardiaque : ces 6 cas lui ont donné 2 succès dont l'un persistait encore six mois après la cessation du traitement et l'autre fut transitoire ; 2° 8 cas d'arythmie complète avec lésion du myocarde ; parmi ceux-ci, dans 2 cas le traitement fut inefficace ; dans 1 cas on observa la transformation de la fibrillation en tachysystolie ; dans 3 cas une régularisation avec retour du rythme électrocardiographique normal ; dans 1 cas enfin une régularisation mais avec persistance de la fibrillation ; 3° 10 cas d'arythmie complète au cours de lésions valvulaires ; parmi ceux-ci, dans 9 cas la médication fut totalement inefficace ; dans 1 cas seulement la régularisation fut obtenue. Ces observations seront publiées dans une communication que MM. Vaquez et Leconte doivent faire prochainement à ce sujet à l'Académie de Médecine.

Nous allons pouvoir maintenant, en nous appuyant sur les observations d'autrui aussi bien que sur les nôtres propres, exposer, en nous inspirant le plus possible des nécessités de la pratique médicale, la question du traitement de l'arythmie complète par la quinidine. Nous commencerons par définir sommairement ce qu'est l'arythmie complète. Nous décrirons ensuite l'action pharmacodynamique du médicament, ses indications, sa posologie, ses effets thérapeutiques, ses accidents et enfin nous discuterons les résultats de cette thérapeutique.

I. — Définition de l'arythmie complète

On entend sous ce vocable proposé par M. Josué, et repris par Clarac dans sa thèse faite sous l'inspiration de M. le professeur Vaquez une forme d'arythmie très particulière caractérisée à la fois par son aspect clinique et par sa pathogénie.

Au point de vue clinique elle est caractérisée par deux choses : l'irrégularité extrême du rythme qui n'obéit plus à aucune loi (*delirium cordis* de Huchard), et la longue durée de son évolution à partir du moment où elle s'est établie, cette évolution pouvant elle-même revêtir deux formes, soit que l'arythmie soit continue, soit qu'on assiste à l'apparition de crises, de paroxysmes plus ou moins espacés, en général finissent par se rapprocher et se souder à la longue pour se transformer en la forme continue.

Au point de vue pathogénique, cette arythmie complète est l'expression clinique de deux types différents d'altérations de la contraction cardiaque normale : tantôt il s'agit de fibrillation auriculaire, tout à fait analogue à la fibrillation auriculaire expérimentale que nous avons antérieurement décrite, et qui se traduit sur l'électrocardiogramme par la disparition de l'onde P et un remplacement par une infinité de petites doses minuscules ; tantôt de tachysystolie auriculaire (auricular flutter des auteurs anglais) dans laquelle existent des contractions auriculaires très rapprochées les unes des autres, et d'une fréquence 2, 3, 4, 5 ou 6 fois et davan-

tage supérieure à celle des contractions ventriculaires ; sur l'électrocardiogramme, on voit donc apparaître un nombre plus ou moins grand d'ondes P plus petites qu'une onde P normale. Il faut savoir d'ailleurs que ces deux formes d'altérations de la contraction cardiaque normale ont une tendance naturelle à se transformer l'une dans l'autre, la tachysystolie devenant à la longue fibrillation ; et que dans la plupart des cas d'arythmie complète, on trouve à l'électrocardiogramme un mélange de fibrillation et de tachysystolie (fibrillo-flutter de Yacoël). Il n'en reste pas moins vrai qu'on peut trouver des cas d'arythmie complète en rapport avec une fibrillation pure ou une tachysystolie pure : et cette notion d'origine de l'arythmie a, comme nous le verrons, une très réelle importance au point de vue des indications et de l'efficacité probable de la médication quinidique.

II. — Action pharmaco-dynamique de la quinidine sur l'arythmie complète

La quinidine agit sur l'arythmie complète de deux façons :

1° *Elle supprime la fibrillation auriculaire ou la tachysystolie.* — Cette action est tout à fait comparable à l'action de la quinidine sur la fibrillation expérimentale, sur laquelle nous avons suffisamment insisté pour n'avoir pas à y revenir (v. p. 216-221).

2° *Elle agit directement sur le rythme ventriculaire*

et produit un ralentissement global de celui-ci. Par son action sur la conductibilité du faisceau de His, elle protège le ventricule contre les incitations motrices de nombre exagéré et contribue de cette manière à le ralentir (elle agit ici à la façon de la digitale). Par son action sur la conductibilité inter et intraventriculaire, elle tend à le régulariser. Enfin, par son action sur la contractilité, elle pourrait diminuer la trop grande énergie des contractions et les sensations subjectives douloureuses ou pénibles qui en résultent.

Nous retrouvons ici la théorie des états hyperkinétiques du cœur émise par Wenckebach ; von Bergmann l'a reprise sous une autre forme : d'après lui, dans certains cœurs arythmiques, comme aussi dans les myocardites scléreuses en général et dans certains cas étiquetés angine de poitrine, il y aurait un excès de pression dans les coronaires, dont dépendraient les sensations subjectives pénibles et même les syndromes douloureux ; la quinidine, en ralentissant la circulation dans les coronaires, soit par abaissement de la pression sanguine, soit par vasoconstriction locale, aurait pour effet d'améliorer ou de supprimer ces troubles.

La quinidine enfin, d'après Bock, aurait également une action sédative sur les centres nerveux et une action générale sur l'organisme (activation des combustions organiques) qui se traduirait en amélioration fonctionnelle des troubles cardiaques. Ceci nous paraît bien théorique.

III. — Indications de la médication quinidinique dans l'arythmie complète

La première notion qu'il faut bien mettre en lumière, c'est *qu'on ne peut jamais savoir, quand on commence un traitement quinidinique, quel en sera le résultat.* Rien n'est plus variable et par conséquent parfois plus décevant que la médication quinidinique de l'arythmie complète. Les cas en apparence les plus favorables donnent parfois des insuccès et dans les cas qui semblent à première vue devoir échouer, on est parfois surpris d'obtenir des résultats surprenants. Dans cet ordre d'idées d'ailleurs, ce qui est le plus fréquent, ce sont les cas d'apparence favorable, où la médication échoue ; ceux où il y a absence d'indication ou contre-indication nettes, et où la médication réussit quand même sont infiniment exceptionnels.

Malgré cette incertitude des résultats, on peut établir un certain nombre d'indications bien nettes, qui feront tenter la cure quinidinique ou montreront qu'il ne faut pas l'entreprendre. Il est surtout important de savoir dans quels cas on devra s'en abstenir : le médicament, comme nous le verrons, est loin d'être inoffensif et ne doit pas être manié à la légère. En pratique, toutes les fois qu'il n'y a pas une contre-indication formelle, on tentera la médication.

Il faut donc savoir quels sont, pour instituer un traitement quinidinique, les éléments dont il est inutile de

tenir compte et ceux qui ont au contraire une importance essentielle.

1° De quels éléments est-il inutile de tenir compte?

A. — De l'âge du malade.

Notre expérience personnelle, unie à celle des différents auteurs qui ont étudié la thérapeutique quinidinique, nous a montré que l'âge du malade n'a aucune importance au point de vue des résultats de la médication.

Au point de vue de l'âge, si nous considérons les malades au-dessous de 50 ans, nous avons eu 6 succès et 8 échecs ; au-dessus de 50 ans, nous avons eu 7 succès et 9 échecs. Quant au sexe, les femmes nous ont donné 8 succès et 7 échecs, les hommes 6 succès et 8 échecs. On voit qu'il s'établit une balance à peu près parfaite.

Si, comme nous le verrons, les cas d'arythmie récente à forme paroxystique, qui sont les plus favorables, se voient surtout chez des sujets jeunes, en revanche, les arythmies liées à des lésions diffuses du myocarde survenant chez des polyscléreux ayant dépassé la cinquantaine, peuvent être, elles aussi, favorablement influencées.

B. — De la maladie causale.

Notre statistique personnelle nous montre les résultats suivants :

Rétrécissement mitral pur.	1 succès	2 échecs
Insuffisance mitrale pure	néant	néant
Maladie mitrale	2 succès	5 échecs
Maladie de Corrigan.	0 succès	1 échec
Maladie de Hogdson et aortite . . .	1 succès	3 échecs
Myocardite chronique	5 succès	5 échecs
Maladie de Basedow.	2 succès	0 échec
Arythmie pure sans aucune lésion cardiaque.	1 succès	1 échec

Si nous tenons compte à la fois des statistiques étrangères et de nos propres observations, nous croyons pouvoir conclure que la nature de l'affection cardiaque en elle-même ne peut être à elle seule une raison de donner la quinidine ou de s'en abstenir : nous ferons cependant une exception pour la double lésion mitrale où vraiment la proportion des échecs (5 contre 2 succès) nous paraît impressionnante. Par ailleurs, si nous comparons les affections mitrales aux affections aortiques, nous voyons une proportion de 3 succès contre 7 échecs pour les affections mitrales, et de 1 succès contre 4 échecs pour les affections aortiques ; rien de tout cela n'est bien probant.

Mais nous croyons cependant que de nos observations se dégage une conclusion assez nette : c'est l'importance pour le résultat du traitement de l'existence ou non-existence des lésions valvulaires. C'est par là que nous allons maintenant commencer l'étude des éléments dont il faut tenir compte pour l'établissement de la médication quinidinique.

2° De quels éléments est-il nécessaire de tenir compte ?

Nous croyons qu'il faut, pour instituer un traitement quinidinique, tenir compte des éléments suivants :

A. — Existence ou non-existence de lésions valvulaires.

Notre statistique est démonstrative à ce point de vue :

Arythmie complète sans lésions valvulaires : 8 succès, 6 échecs.

Arythmie complète avec lésions valvulaires : 4 succès, 11 échecs.

Un tel fait paraît d'ailleurs *a priori* assez logique. Un cœur qui ne présente pas, outre son arythmie, une lésion cicatricielle, sera plus apte à répondre à l'action de la quinidine, et d'autre part, quand l'arythmie est le seul symptôme, sa suppression est d'un intérêt bien plus grand pour le malade que lorsque cette arythmie n'est qu'un phénomène secondaire au cours d'une affection chronique et incurable.

Au contraire, il semble qu'il n'y ait pas différence, au point de vue du résultat, entre les arythmies survenant chez des sujets jeunes et ne paraissant pas en rapport avec une lésion anatomique du myocarde, et les arythmies survenant chez les sujets âgés, polyscléreux, avec hypertension artérielle et hypertrophie du cœur gauche, qui répondent au type classique de la myocardite chronique. On sait d'ailleurs que la réa-

lité anatomique de cette myocardite chronique est fortement discutée à l'heure actuelle et que celle-ci paraît bien être, dans beaucoup de cas, une vue de l'esprit (voir à ce sujet les pages consacrées à la myocardite chronique par notre maître M. le professeur Vaquez dans son *Traité des maladies du cœur*). En tout cas, ce n'est pas dans une altération histologique du myocarde qu'il faut chercher la raison du succès ou de l'échec de la médication quinidinique dans l'arythmie complète.

B. — **Date d'apparition du début du syndrome d'arythmie complète.**

Les auteurs sont en général unanimes à considérer qu'une arythmie a d'autant plus de chances d'être influencée que le traitement est commencé plus près de la date de son début. Frey écrit que les cas les plus favorables sont des cas d'arythmie à forme paroxystique survenant après un traumatisme, une intervention chirurgicale, une maladie infectieuse aiguë. Il donne la statistique suivante :

Arythmie datant de moins d'un mois : 5 succès sur 9 cas.

Arythmie datant de moins d'un an : 8 succès sur 15 cas.

Arythmie datant de plus d'un an : 5 succès sur 19 cas.

Voici à ce sujet notre statistique personnelle :

Arythmie datant de moins de 6 mois : 6 succès, 3 échecs.

Arythmie datant de plus de six mois, et de moins d'un an : 1 succès, 2 échecs.

Arythmie datant de plus d'un an : 5 succès, 11 échecs.

On voit que la date du début de l'arythmie est très importante à considérer pour instituer la cure quinidinique. Mais en pratique, il est souvent bien difficile de savoir quelle est la véritable date de début d'une arythmie. Aussi croyons-nous en pratique qu'il y a un critérium beaucoup plus utile à employer et qui d'ailleurs offre des rapports étroits avec la date de début de l'arythmie. C'est le suivant :

C. — Nature du trouble physiologique qui produit le syndrome arythmie complète.

C'est là une question essentielle à notre avis, au point de la pratique de la cure quinidinique, et qui n'a pas été suffisamment mise en lumière par les différents auteurs.

L'arythmie complète n'est qu'un syndrome, expression clinique de la fibrillation auriculaire, de la tachysystolie et du mélange de fibrillation et de tachysystolie. Or, au point de vue des résultats de la médication quinidinique, il faut faire deux catégories bien distinctes :

1° D'une part, les cas où l'électrocardiogramme nous montre, soit de la tachysystolie auriculaire pure, soit le mélange de fibrillation et de tachysystolie (qui d'ailleurs se rencontre le plus souvent en clinique). Tous ces cas sont susceptibles d'être régularisés par la

quinidine, et en sont d'autant plus susceptibles que la tachysystolie domine davantage sur la fibrillation et que les ondes auriculaires de la tachysystolie sont moins nombreuses et plus espacées.

2° D'autre part, les cas où l'électrocardiogramme montre de la fibrillation auriculaire typique sans aucun mélange de tachysystolie ; ces cas, à notre avis, sont *toujours rebelles* au traitement quinidinique et on n'y observe *jamais* le retour au rythme normal : tout au plus peut-on y observer le passage de la fibrillation à la tachysystolie et une amélioration fonctionnelle concomitante, mais avec persistance de l'irrégularité du rythme.

Les notions statistiques qui se dégagent de nos observations personnelles corroborent pleinement cette manière de voir :

1° Cas de fibrillation pure :	0 succès	4 échecs.
2° Cas de mélange :	5 succès	1 échec.
3° Cas de tachysystolie pure :	3 succès	1 échec.

Nous ne tenons compte, bien entendu, dans cette statistique, que des cas qui ont été contrôlés électrocardiographiquement. Si nous voulions tenir compte aussi de ceux où nous n'avons pris que des tracés mécaniques nous aurions les mêmes résultats : presque tous les cas favorables avec tracés mécaniques et absence de tracés électrocardiographiques présentaient une persistance de l'onde α au phlebogramme, ce qui, on le sait, indique selon toute vraisemblance l'existence de la tachysysto-

lie pure ou du mélange de fibrillation et de tachysystolie.

Au contraire, les cas défavorables étudiés dans les mêmes conditions présentaient, pour la plupart, le véritable pouls veineux systolique, sans ondulation α, indice de la fibrillation typique.

Mais comment faire le départ entre la fibrillation auriculaire typique, et la tachysystolie pure ou mélangée de fibrillation ? En dehors des ressources fournies par l'électrocardiographie, est-il possible d'avoir un test clinique qui puisse nous indiquer la forme d'altération de la contraction auriculaire qui produit, dans un cas donné, le syndrome arythmie complète ?

On peut arriver jusqu'à un certain point, par les seules ressources de la clinique, à savoir s'il s'agit soit de tachysystolie pure ou mélangée, soit de fibrillation auriculaire typique.

On sait en effet que les troubles de la contraction cardiaque qui causent l'arythmie complète, débutent en général par la tachysystolie ou le mélange de fibrillation et de tachysystolie ; ce n'est qu'au terme d'une longue évolution qu'ils aboutissent à la fibrillation typique : il s'ensuit que les cas récents seront plutôt des cas de tachysystolie pure ou de mélange, et que les cas invétérés feront soupçonner davantage l'existence d'une fibrillation auriculaire pure ; on conçoit par ce fait toute l'importance de la date de début de l'arythmie sur laquelle nous avons insisté tout à l'heure.

Il y a un autre caractère différentiel important au point de vue clinique entre l'arythmie complète par

tachysystolie ou mélange de fibrillation et de tachysystolie, et l'arythmie complète par fibrillation : c'est le caractère paroxystique de la première. Il faudra donc, au point de vue de la réussite du traitement quinidique, envisager deux types cliniques d'arythmie complète :

1° En premier lieu, on peut avoir affaire à une *arythmie paroxystique*, survenant sous forme d'accès plus ou moins espacés, chez des sujets en général jeunes ; cette arythmie paroxystique est tantôt pure, et alors c'est un trouble isolé de la dynamique cardiaque sans aucune lésion anatomique perceptible, dont les types les plus caractéristiques sont l'arythmie complète en rapport avec un syndrome de Basedow, ou les arythmies consécutives à une grossesse, à un traumatisme, à une opération, à une maladie infectieuse ; c'est le cas le plus favorable à l'établissement d'un traitement quinidinique ; tantôt cette arythmie paroxystique accompagne des lésions valvulaires, notamment le rétrécissement mitral. Elle s'accompagne en général de tachycardie et elle est, dans la plupart des cas, en rapport avec une tachysystolie pure ou un mélange de fibrillation et de tachysystolie. M. le professeur Vaquez lui donne le nom de tachysystolie auriculaire paroxystique.

2° Il peut s'agir au contraire d'une forme d'arythmie complète bien différente : *arythmie continue*, survenant chez des sujets âgés, polyscléreux, à cœur plus ou moins insuffisant, s'accompagnant d'une fréquence du rythme souvent normale ou même ralentie ; elle indique un état d'épuisement avancé du myocarde et son pronostic est grave. Cette forme de l'arythmie complète

n'est pour ainsi dire jamais en rapport avec la tachysystolie auriculaire pure ; on y rencontre souvent le mélange de fibrillation et de tachysystolie, mais souvent aussi la fibrillation auriculaire pure.

Voici donc deux aspects cliniques nettement tranchés. En pratique, les choses ne sont pas toujours aussi simples. Nous avons vu que la seconde forme est l'aboutissant naturel de la première : il y a donc des formes de passage.

Ce qu'il faudra, au point de vue pronostic, et aussi au point de vue des chances de succès de la médication quinidinique, c'est tenter de savoir si l'arythmie à forme continue est déjà arrivée au stade de fibrillation typique ou si elle est encore au stade où la fibrillation coexiste avec la tachysystolie ; seule en effet la fibrillation auriculaire pure nous paraît contre-indiquer la médication quinidinique ; dans les cas où la fibrillation coexiste avec des phases de tachysystolie (ces cas étant, nous le répétons, les plus fréquents en clinique) qu'ils se présentent sous la forme continue ou sous la forme paroxystique, l'application du traitement est légitime. Par ailleurs, il existe des cas, rares il est vrai, où la fibrillation auriculaire pure elle-même revêt une forme paroxystique. Le professeur Vaquez et M. J. Heitz ont insisté sur ce fait.

On voit donc que le simple examen clinique du malade, s'il peut à la rigueur donner des directives utiles pour l'établissement du traitement quinidinique au cours d'une arythmie complète, n'est pas rigoureusement suffisant ; seule l'électrocardiographie, en indiquant à coup sûr quelle est la cause physiologique du syndrome clinique,

nous permettra de n'employer la médication quinidinique que dans les cas où elle a vraiment chance d'être efficace. Nous ne saurions trop insister sur cette notion de la nécessité d'un pronostic électrocardiographique préalablement à tout essai de traitement de l'arythmie complète par la quinidine.

D. — Etat fonctionnel du myocarde.
(Y a-t-il ou non insuffisance cardiaque ?)

C'est là un élément dont il sera extrêmement important de tenir compte. Frey insiste sur ce point : d'après lui, les cas où l'on constate de la dilatation du cœur droit et de l'insuffisance cardiaque irréductible, chez les brightiques, chez les hypertendus, sont des cas peu favorables : et si ces malades ne sont pas gênés par leur arythmie, il vaut mieux s'abstenir de quinidine. On ne peut rien faire de plus pour eux, en effet, que de transformer une fibrillation en tachysystolie, et l'on n'arrive qu'à transformer une arythmie lente et peu gênante en une arythmie avec tachycardie, pénible pour le malade.

Notre statistique personnelle est, à ce point de vue, absolument démonstrative. Les cas où le myocarde était fonctionnellement suffisant nous ont donné 11 succès et 3 échecs ; les cas où il existait des signes d'insuffisance myocardique nous ont donné 2 succès et 15 échecs. D'autre part, nous avons eu 12 cas favorables : dans 10 d'entre eux où le cœur ne présentait aucun signe d'insuf-

fisance ; dans 2 seulement où il y avait des troubles asystoliques plus ou moins nets.

Il sera donc extrêmement important de n'entreprendre le traitement d'une arythmie complète par la quinidine qu'après un examen minutieux du malade, à la fois clinique et radiologique, où l'on établira l'état fonctionnel du myocarde. Lorsqu'on constatera une augmentation considérable de volume du cœur, soit aux dépens des cavités droites, soit aux dépens des cavités gauches, un foie augmenté de volume, des râles de congestion aux bases, de l'œdème vespéral, des signes fonctionnels d'insuffisance ventriculaire droite (dyspnée d'effort, cyanose) ou gauche (dyspnée asthmatiforme, œdème pulmonaire aigu, angor de decubitus, etc.), la cure quinidinique sera en principe contre-indiquée à condition que l'insuffisance cardiaque soit irréductible par la digitaline ou l'ouabaïne. De même, on ne l'entreprendra pas chez les brightiques avec insuffisance cardiaque. Au contraire, les brightiques avec myocarde fonctionnellement suffisant pourront être traités. Il sera également contr'indiqué d'entreprendre le traitement chez les grands hypertendus, ainsi que dans le cas de « cœur camouflé », avec tension artérielle maxima devenue normale par insuffisance myocardique chez des hypertendus habituels : chez de tels malades, la quinidine peut amener des accidents d'asystolie aiguë. Enfin, il faudra toujours, comme nous le verrons plus loin, faire précéder la cure quinidinique d'une administration préalable de digitale ou d'ouabaïne, afin de mettre le myocarde dans les meilleures conditions possibles.

IV. — Mode d'élimination de la quinidine

La quinidine, comme la quinine, s'élimine par les urines.

V. Wiechmann a fait récemment une étude systématique de cette élimination, en faisant ingérer du sulfate de quinidine à des sujets normaux. Il est arrivé aux conclusions suivantes :

1° La quantité de quinidine éliminée et proportionnelle à la quantité d'urine émise ;

2° L'élimination de la quinidine est vraisemblablement plus grande durant le travail du corps que durant le repos au lit ;

3° Avec une dose unique et massive, la quantité de quinidine éliminée est moindre qu'avec la même dose fractionnée, et la quantité éliminée est d'autant plus grande que le fractionnement est plus poussé. Il faut donc donner les plus fortes doses possibles de quinidine en les fractionnant le plus possible ;

4° La digitale n'influe pas sur l'élimination de la quinidine ;

5° Les malades atteints d'arythmie ont une élimination moins complète que les sujets normaux ; cette élimination moindre paraît causée par un dépôt de la quinidine sur le myocarde des arythmiques.

V. — Posologie

Frey, ainsi que Wybauw, insistent sur ce fait qu'il ne faut pas donner la quinidine au hasard, ni « donner

un peu de quinidine », mais qu'une des conditions de la réussite de la cure est dans une posologie rigoureuse du médicament.

1° *Sel employé.*

Le sel communément employé par nous est le sulfate de quinidine Nativelle, dosé en comprimés à 0 gr. 20. Signalons que Haas a employé du lactate de quinidine.

2° *Mode d'administration.*

Le seul mode d'administration à employer, à notre avis, est la *voie digestive.*

Cependant Boden et Neukirch ont pratiqué des injections intraveineuses de 0 gr. 20 à 0 gr. 40. Haas a fait de même des injections intraveineuses avec du lactate de quinidine légèrement acidifié. Mais il a observé des accidents graves : excitation cérébrale, confusion mentale et collapsus cardiaque. Nous ne saurions trop nous élever contre une telle pratique. La quinidine est un médicament trop actif pour qu'on l'emploie à la légère, et nous pensons que l'introduire dans l'organisme par voie intraveineuse, c'est courir au-devant de graves dangers.

3° *Médication préparatoire à la cure quinidinique.*

Il est indispensable, et nous tenons à insister sur ce point, que le malade, avant de recevoir de la quinidine, soit *préparé à l'action de ce médicament.* En effet la

quinidine, en même temps qu'elle modère l'excitabilité du cœur, affaiblit son énergie contractile ; on peut donc, comme nous le verrons, provoquer, en la donnant d'emblée, une défaillance cardiaque subite et intense, et voir apparaître des accidents graves pouvant aller jusqu'à l'asystolie ou même le collapsus. On devra donc faire précéder la cure de l'administration d'un médicament tel que la digitale ou l'ouabaïne capable de renforcer la tonicité et la contractilité du myocarde. Dans la règle, on emploie la digitale. *Cette cure digitalique doit être systématique, que le malade se présente ou non avec des signes d'insuffisance cardiaque.* En effet, nous insistons sur ce point, l'insuffisance cardiaque ne contre-indique pas *à priori* la cure quinidinique, elle l'interdit seulement lorsqu'elle est invétérée et absolument irréductible par le traitement digitalique. Celui-ci sera donc, pour le pronostic d'une cure quinidinique, en quelque sorte un excellent réactif : si par la digitale, on voit le pouls se ralentir, le foie diminuer de volume, la diurèse s'établir, en un mot l'insuffisance cardiaque rétrocéder, on sera fondé à donner la quinidine ; au contraire, si les troubles observés ne disparaissent pas, on évitera de s'engager à la légère dans une médication qui pourrait entraîner de sérieux inconvénients pour le malade.

La lecture de nos observations est à ce sujet très instructive : au début, nous ne donnions pas de digitaline avant la quinidine : sur 7 cas sans préparation digitalique, nous avons dû enregistrer 6 échecs et 1 seul succès. Au contraire, après que nous avons fait précéder

la quinidine d'une cure digitalique, nous avons eu 10 succès et 8 échecs sur 18 cas.

D'autre part, dans 2 de nos observations (XXVI et XXIX), nous avons fait plusieurs cures successives de quinidine, les unes avec préparation digitalique, les autres sans préparation digitalique : or, dans le premier cas, nous avons observé l'absence de phénomènes de stase, dans le second, nous avons vu apparaître immédiatement des accidents asystoliques. D'autre part, dans l'observation XXXIII nous avons interrompu la digitale à cause de l'apparition d'un rythme bigéminé et nous avons tenté de donner la quinidine malgré une préparation digitalique insuffisante : des accidents de stase sont apparus.

La préparation digitalique que nous avons personnellement employée d'une façon constante est la digitaline cristallisée Nativelle en solution hydro-alcoolique au millième, dont nous donnions L gouttes en cinq jours à raison de X gouttes par jour ; dans la plupart des cas, nous avons fait précéder la digitaline de l'administration des purgatifs diastiques habituels : eau-de-vie allemande et sirop de nerprun.

Dans un seul cas (obs. XXIX) nous avons employé l'ouabaïne comme médicament préparant : nous avons obtenu un résultat des plus intéressants, et celui peut-être qui nous a le plus vivement impressionné : il s'agissait d'une femme arrivée dans le service au dernier degré de l'asystolie, œdématiée de toutes parts, dyspnéique, presque anurique, avec un hydrothorax double et un foie très volumineux ; on constatait l'existence d'une

maladie mitrale ; d'autre part, il existait une tachy-arythmie extrêmement intense : *à priori* par conséquent il semblait s'agir d'un cas des plus défavorables à la médication quinidinique. Mais l'arythmie paraissait de date récente, la malade était jeune ; nous avons donc tenté la cure. Nous avons préparé la malade par des injections intraveineuses d'ouabaïne que nous avons fait suivre de L gouttes de digitaline : l'arythmie a persisté ainsi que l'asystolie. Nous avons institué alors le traitement quinidinique : le 3e jour le rythme s'est régularisé tout à coup. Mais les signes d'asystolie subsistaient ; nous avons eu recours à la théobromine à raison de 1 gr. 50 par jour ; les œdèmes ont disparu, la diurèse s'est établie, nous avons assisté à une véritable résurrection de la malade, tandis que le rythme cardiaque restait régulier.

Dix jours après la cessation de la quinidine, est reparue une nouvelle crise de tachy-arythmie ; nous avons repris la cure, cette fois sans préparation digitalique, le rythme s'est régularisé, mais les signes de stase ont reparu ; on cessa dès lors la quinidine et la malade reçut en quatre jours 1 milligr. 1/4 d'ouabaïne en injection intraveineuse, puis L gouttes de digitaline, puis de la théobromine ; à la suite de cette médication, tous les signes de stase ont disparu, la diurèse se rétablit. Elle a persisté depuis ce moment, tandis que le rythme restait normal et la malade, un mois après la cessation du traitement quinidinique, a quitté l'hôpital dans un état fonctionnel excellent et avec un cœur parfaitement régulier.

Nous avons insisté sur ce cas, car nous croyons que c'est dans cette association, variable suivant les besoins du moment, de la quinidine, des cardio-toniques, des diurétiques, que se trouve le secret de la réussite du traitement quinidinique ; c'est cette faculté de s'associer aux autres médicaments du cœur, et suivant les cas, d'en accroître, d'en tempérer ou d'en prolonger les effets, qui rend ce médicament infiniment précieux dans les affections cardiaques compliquées d'arythmie complète.

L'observation que nous venons de résumer appelle encore une autre réflexion : c'est le seul cas où nous ayons employé l'ouabaïne conjointement avec la quinidine, nous avons été très vivement frappés du résultat ; nous nous sommes demandés s'il n'y aurait pas lieu d'employer systématiquement l'ouabaïne plutôt que la digitale comme médicament préparant à la cure quinidinique : c'est la question que pose Dimitracoff dans sa récente thèse ; nous croyons que l'emploi préalable de la solution hydro-alcoolique d'ouabaïne, préconisée par celui-ci sous l'inspiration de M. le professeur Vaquez, pourrait donner des résultats infiniment intéressants dans la médication quinidinique de l'arythmie complète.

4° *Association de la quinidine et des diurétiques.*

Dans la plupart de nos observations, nous avons donné systématiquement en même temps que la quinidine la théobromine à la dose de 1 gr. 50 par jour en cachets de 0 gr. 50. Nous en avons obtenu les meilleurs résultats. La quinidine ayant pour effet d'entraver la

diurèse par diminution du travail du cœur nous croyons nécessaire de lui associer un diurétique pour corriger cet effet fâcheux. Jenny, dans le même but, a combiné la quinidine avec la scille. Signalons enfin que Von Bergmann recommande l'association de la quinidine et des sels de potassium.

5° *Doses de quinidine à employer.*

Il faut tâter la susceptibilité des malades par une faible dose, le 1er jour, pour éviter des accidents d'hypersensibilité à la quinidine, dont nous parlerons tout à l'heure ; puis dès le 2e jour, on montera à une dose journalière de 1 gramme ou 1 gr. 20, en ayant soin de fractionner les prises le plus possible, et de ne donner autant que possible, que 0 gr. 20 ou tout au plus 0 gr. 30 en une fois.

La dose moyenne, à laquelle il faut s'en tenir, est 1 gr. 20. Dans certains cas, si le malade supporte bien le médicament, on pourra monter jusqu'à 1 gr. 40 ou 1 gr. 60. Mais nous ne croyons pas qu'il y ait grand intérêt à dépasser 1 gr. 20. Il vaut mieux donner le médidiment plus longtemps et ne pas donner de doses journalières trop considérables ; il s'établit, comme nous l'avons vu expérimentalement, une sorte de tachyphylaxie si bien que le malade peut prendre, à condition de les échelonner sur un espace de temps suffisamment étendu, des doses considérables de l'alcaloïde ; nous avons donné jusqu'à 16 grammes et même 20 grammes en quinze jours. Nous insistons sur le fait que la cure

quinidique peut être prolongée longtemps à doses fortes et que souvent, si l'on s'obstine, on obtient la régularisation au bout d'un temps parfois fort assez long. Nous en donnerons comme exemple un certain nombre de nos observations : dans l'observation XIV (p. 265), le malade a pris 10 gr. 20 en douze jours et la régularisation est survenue le douzième jour ; la malade de l'observation XXXIII (p. 296) a pris 11 gr. 60 en onze jours et son cœur est devenu régulier le onzième jour ; la malade de l'observation XXXVI (p. 299) a pris 18 grammes en quatorze jours et le résultat favorable n'a été obtenu que le quinzième jour.

6° *Conduite d'une cure quinidinique.*

Nous allons en synthétisant toutes ces données, exposer la manière dont nous conduisons une cure quinidique. Cette méthode est loin, du reste, de nous être personnelle ; c'est dans l'ensemble, celle qui est préconisée par la plupart des auteurs.

Le malade, après examen complet et évaluation de la capacité fonctionnelle du myocarde, est mis au lit et à la diète lactée. Il reçoit 50 gouttes de digitaline en cinq jours après purgation drastique en cas d'insuffisance cardiaque, sans purgation dans le cas contraire. S'il existe des accidents d'asystolique, on entreprend la médication quinidinique que si ceux-ci ont disparu ou se sont tout au moins atténués. En cas de tachycardie on doit tenir également grand compte de l'état du pouls, qui doit être compté tous les jours ; pour que l'on puisse

avoir des chances de succès, il faut qu'il soit nettement ralenti dès l'administration de la digitale.

On donne alors le sulfate de quinidine de la façon suivante :

1er jour : 0 gr. 40 en 2 fois.

2e jour : 1 gramme en 5 fois.

3e jour : 1 gr. 20 en 6 fois.

Dans les cas favorables la régularisation du rythme survient en général le 3e ou 4e jour. Cependant nous avons vu des cas où elle n'est apparue que le 5e, 6e, 7e ou même 8e jour.

On continue la médication, à raison de 1 gr. 20 par jour, jusqu'à disparition de l'arythmie et retour du rythme normal et l'on ne doit pas craindre de la prolonger au besoin pendant quinze ou vingt jours à cette dose. Dans certaines conditions que nous avons précisées ci-dessus, on peut monter jusqu'à 1 gr. 40 ou 1 gr. 60. Les comprimés sont toujours donnés le plus loin possible des repas, et en tout cas jamais immédiatement après un repas, la quinidine ayant une action irritante sur la muqueuse gatrique. Pendant tout le temps de la cure quinidinique, le malade prend 1 gr. 50 de théobromine par jour. On peut, au cours de celle-ci, supprimer la diète lactée qui avait été instituée comme il est classique, pendant la cure digitalique. Mais l'alimentation doit rester légère et de préférence lacto-végétarienne, et il est utile de laisser le malade au lit jusqu'à l'apparition du résultat favorable. Il faut, tous les jours, compter le pouls, le nombre de respirations, mesurer les urines émises en vingt-quatre heures et la

tension artérielle, surveiller l'apparition éventuelle des signes d'intolérance, et surtout des troubles circulatoires. On doit supprimer en effet la médication dès les premiers symptômes de stase, Enfin, il faut, autant que possible, contrôler l'effet de la cure par trois tracés électrocardiographiques : l'un pris avant tout traitemen; digitalique, le second entre la digitale et la quinidine ; le troisième après la régularisation du rythme, ou en tous les cas trois jours après le début de la cure quinidinique.

Une fois la régularisation obtenue, il est nécessaire de toujours continuer l'administration de l'alcaloïde à petites doses. Si l'on veut que la guérison de l'arythmie obtenue soit durable, il faut laisser le malade très longtemps sous l'influence du médicament ; il est par ailleurs supporté pendant longtemps, à condition de donner de faibles doses : soit 0 gr. 20 à 0 gr. 40 tous les jours en deux fois, soit 1 gr. 20 une ou deux fois par semaine, de façon à donner, par semaine et pendant longtemps, environ 2 grammes de sulfate de quinidine ; le règlement de cette dose d'entretien pourra d'ailleurs varier à l'infini suivant les différents malades.

VI. — Effets thérapeutiques de la quinidine

Administrés suivant la méthode que nous venons d'exposer, quels sont les effets favorables que peut produire la quinidine ?

1° *Régularisation du rythme.*

Celle-ci se produit en général le 3e jour. Elle peut apparaître brusquement, ou au contraire être précédée d'une phase de tachycardie très fréquente, due à ce que les contractions auriculaires plus disciplinées deviennent par cela même plus efficaces et ont ainsi plus facilement une réponse ventriculaire ; celle-ci loin d'être un phénomène défavorable, indique au contraire qu'on est bien près du résultat, à condition toutefois de ne pas être ni trop intense ni trop prolongée.

Cette régularisation du rythme cardiaque, une fois obtenue, se présente sous deux aspects cliniques différents.

A. — **Régularisation avec ralentissement et retour à une fréquence normale.**

Ce sont les cas les plus heureux ; ils coïncident toujours avec une réapparition de l'onde P à l'électrocardiogramme. On voit souvent dans ces cas, une arythmie relativement lente (80-100) se transformer brusquement en une tachycardie passagère (140-160) dont nous venons de préciser le mécanisme, puis celle-ci faire place, tout aussi brusquement, à un rythme tout à fait normal et régulier (60-71), parfois même à une bradycardie (40-50) ; rien n'est plus impressionnant que de tels cas où l'on est vraiment frappé de la puissance du médicament.

B. — **Régularisation avec persistance de la tachycardie.**

Ce sont des cas qui ont été également observés avec une grande fréquence. Ils coexistent soit avec un retour de l'onde P normale, soit avec la transformation d'un mélange de fibrillation et de tachysystolie en tachysystolie pure, soit avec la diminution des ondes P d'une tachysystolie pure. Cette tachycardie résiduelle en quelque sorte nous a paru absolument rebelle à toute prise ultérieure de quinidine : celle-ci au contraire, aurait tendance à la favoriser par son action paralysante sur le vague. Par contre, nous l'avons vu plusieurs fois céder à la digitale et nous avons pu, dans certains cas, observer les faits suivants : arythmie lente ; transformation de cette arythmie en tachycardie régulière par la quinidine, transformation de cette tachycardie régulière en rythme régulier et de fréquence normale par une nouvelle cure digitalique.

2° *Amélioration subjective des troubles fonctionnels sans régularisation.*

Ce sont des cas assez fréquents, mais ils ne sont jamais en rapport avec le retour d'une onde P normale, et l'on ne peut, en toute logique, les considérer comme un succès (1).

On observe cette amélioration subjective dans des cas de fibrillation invétérée avec arythmie complète conti-

1. Notre obs. II (p. 305) en est un exemple.

nue, à la suite d'une transformation sous l'influence de la quinidine, de la fibrillation en tachysystolie.

3° *Action sur les phénomènes accompagnant l'arythmie. Action de la quinidine sur les phénomènes de stase et sur la diurèse.*

C'est une question discutée. D'après quelques auteurs : von Bergmann, Bock, Leschke et Ohm, la quinidine par elle-même agirait sur les phénomènes de stase. Von Bergmann publie une observation où une malade âgée, présentant en même temps que de l'arythmie complète, des symptômes d'asystolie absolument irréductible à la digitaline, les a vu disparaître sous l'action d'une simple cure de quinidine.

Au contraire, d'autres auteurs (Frey entre autres), admettent que la quinidine n'a pas d'action sur les œdèmes ni sur la diurèse et a tendance au contraire à provoquer la stase sanguine.

Comment concilier ces deux opinions contradictoires ? Nous croyons pour notre part, que la quinidine, loin d'avoir par elle-même une action favorable sur les accidents de stase, a tendance, au contraire par ses effets paralysants sur le cœur, à les produire ou à les accentuer, d'où la nécessité d'une cure digitalique préalable ; mais il n'en est pas moins vrai qu'en supprimant une arythmie, elle peut provoquer leur disparition et aider ainsi puissamment à l'action des tonicardiaques ; il n'est pas douteux, en effet, qu'un cœur qui bat régulièrement fait un travail plus efficace qu'un cœur irrégulier et dont

l'oreillette fibrille. C'est là, croyons-nous, l'explication logique des faits si intéressants d'action sur la diurèse, de la quinidine associée à la digitaline, à l'ouabaïne et à la théobromine, qu'il nous a été donné d'observer dans notre expérience XXIX.

4° *Action de la quinidine sur la pression artérielle.*

La quinidine, diminuant expérimentalement la tension artérielle, il eût été logique qu'elle eût le même effet chez les malades ; or, il n'en est rien : elle nous a constamment paru, aux doses thérapeutiques, n'agir aucunement sur la pression, et nous croyons qu'une chute brusque de celle-ci, au cours de la médication, serait l'indice d'un effet toxique de l'alcaloïde et serait un indice de cesser immédiatement la cure. Chez le malade de notre observation II la mort subite a été précédée d'une chute impressionnante de la tension.

VII. — Durée des effets thérapeutiques de la quinidine

L'observation de nos malades nous a montré d'une façon indiscutable que l'action de la quinidine sur l'arythmie complète est essentiellement fugace et qu'il est nécessaire, si l'on veut la prolonger, de prolonger presque indéfiniment l'administration du médicament ; c'est à notre avis, le gros reproche qu'on peut faire à la quinidine considérée comme médicament du cœur. Voici

les chiffres que nous avons obtenus pour notre part : sur 12 cas d'arythmie complète où nous avons obtenu la régularisation, nous trouvons 7 cas où l'arythmie a reparu moins de quinze jours après la cessation du médicament ; dans la plupart de ces cas, elle reparaissait deux à quatre jours après la fin de la cure. Dans 3 cas seulement, nous avons obtenu une régularisation persistante après cessation de toute médication quinidique, plus de quinze jours et moins d'un mois, et dans 2 cas seulement, un effet favorable qui durait encore un mois après la fin de la médication.

Les observations des différents auteurs corroborent cette manière de voir (Bock, Jenny, Hewlett et Sweeney, Ellis et Clark-Kennedy, etc.). *On voit donc que si l'on cesse le médicament, on voit reparaître en général l'arythmie à plus ou moins bref délai. Mais si l'on continue à donner l'alcaloïde à faible dose, nous croyons qu'on arrive ainsi à prolonger la période de régularisation du rythme.* C'est ce que nous avons fait dans notre observation XXXVII (p. 302). Il s'agissait d'une femme chez qui une arythmie supprimée par une cure antérieure était reparue deux jours après la cessation de la quinidine ; nous avons repris la médication. Cette malade a pris pendant cinq jours 1 gr. 20 de quinidine par jour, puis pendant onze jours 1 gr. 20 par jour pendant deux jours ; interruption un jour et reprise : la dose totale d'alcaloïde ingérée comme dose d'entretien a été de 15 gr. 60 en seize jours. On put ainsi, pendant ces seize jours, maintenir la régularité du rythme, et la malade a quitté l'hôpital très améliorée.

Le traitement quinidinique doit être donc, à notre avis un *traitement prolongé,* si l'on veut arriver à des résultats pratiques. Il faudrait savoir combien de temps il doit durer, après la suppression de l'arythmie; quelles sont les doses *minima* capables de maintenir la régularité du rythme; si le malade s'habitue peu à peu au médicament ou s'il est nécessaire d'augmenter progressivement les doses; si à partir d'un certain temps il y devient réfractaire; si l'administration prolongée de quinidine peut à la longue avoir une influence fâcheuse sur l'organisme. Dans cette voie, essentiellement pratique, il y a, à notre avis, tout un ordre de recherches nouvelles que nous n'avons pas eu le temps d'entreprendre, mais que nous nous proposons de poursuivre. Cependant nous avons d'ores et déjà la conviction que la quinidine peut être prolongée longtemps sans inconvénient. Nous insistons sur cette question des *doses quinidiques d'entretien,* qui nous paraît essentielle, Nous apportons à ce sujet, comme documents, deux de nos observations : 1° *Notre obs. XXI* (p. 271) chez cette malade très sensible à l'action de la quinidine, mais dont l'arythmie reparaissait régulièrement de huit à quinze jours après la cessation du médicament, nous avons pu maintenir plus de deux mois un rythme absolument régulier en lui donnant la dose d'entretien suivante : 1 gr. 20 trois fois par semaine. Elle a pris ainsi 28 gr. 60 de l'alcaloïde en 2 mois ; sans aucun inconvénient : 2° *obs. XXXIII* (p. 296). Cette malade avait eu deux crises d'arythmies régularisées par la quinidine, mais qui étaient reparues, les premiers huit jours la

deuxième, quatre jours après la cessation du médicament. Or, nous avons pu maintenir, chez elle, pendant plus de deux mois, une régularité complète du rythme, par une dose d'entretien de quinidine combinée avec la digitaline, de la manière suivante : cinq jours de digitaline à dix gouttes par jour, puis dix jours de théobromine. Chaque semaine, sauf la semaine de digitaline, sulfate de quinidine trois jours par semaine, à raison de 0 gr. 60 le premier jour, 0 gr. 80 le deuxième, 1 gramme le troisième. Notre malade a pris ainsi 15 gr. 40 de quinidine en deux mois. Nous l'avons revu le 6 juin : son cœur était en parfait état ; ses troubles fonctionnels avaient disparu et son électrocardiogramme était normal. Ses deux observations nous paraissent absolument démonstratives au sujet de l'efficacité pratique du traitement quinidique prolongé.

VIII. — Signes d'intolérance médicamenteuse a la quinidine

Il nous faut maintenant parler des phénomènes d'intolérance qui peuvent survenir au cours de la médication quinidinique.

1° *Troubles digestifs.* — Ils sont assez fréquents : vomissement et surtout diarrhée qui peut, comme dans un certain nombre de nos observations, être profuse et obliger à interrompre la médication. Les premiers auteurs qui étudièrent la quinidine avaient d'ailleurs noté ses propriétés diarrhéiques. Cette diarrhée est souvent fort

gênante pour le malade et de nature à lui faire difficilement accepter le remède. Il faut savoir cependant, et nous l'avons observé plusieurs fois, que la diarrhée peut apparaître avec des doses faibles et disparaître quand on force les doses. Elle ne doit donc pas faire arrêter *a priori* la médication. Mais si elle persiste plus de deux ou trois jours, il faudra cesser la cure.

2° *Troubles cérébraux.* — Sont communs à la quinidine et à la quinine. Nous les avons observés nous-même à plusieurs reprises. Ils sont fréquents mais sans grande importance. Ce sont les signes bien connus de *l'ivresse quinique* : vertiges, éblouissements, bourdonnement d'oreille, titubation. Ils ne doivent faire interrompre la médication que s'ils persistent ou deviennent très intenses.

IX. — Accidents graves de la médication quinidinique

Ils sont exceptionnels lorsqu'on conduit la cure en prenant les précautions que nous avons indiquées et surtout en tâtant la susceptibilité du malade au moyen d'une dose initiale ne dépassant pas 0 gr. 20.

1° *Asystolie aiguë.*

Des accidents d'asystolie aiguë peuvent survenir si l'on donne la quinidine d'emblée chez un sujet au myocarde insuffisant ; on les évitera toujours en faisant précéder la quinidine d'une cure digitalique et en n'entreprenant de traiter que les malades dont le cœur est suffisamment résistant.

2° *Accidents bulbaires.*

Ils sont rares, mais très graves. Frey en rapporte 2 cas. Après 2 doses, l'une de 0 gr. 80 et l'autre de 1 gramme, il a observé des symptômes extrêmement alarmants : tendance au collapsus, ralentissement de la respiration, disparition du pouls, refroidissement des extrémités. On dut faire la respiration artificielle, injecter de l'adrénaline. A cette période de collapsus succéda une période d'excitation avec convulsions, hallucinations. Puis au bout de quelques heures, tout rentra dans l'ordre.

Bock, d'autre part, chez un homme de 76 ans, artério-scléreux, a vu apparaître, après 2 gr. 20 de quinidine, une apoplexie brusque avec aphasie motrice, de l'agitation, un signe de Babinski positif, puis tout est rentré dans l'ordre. Haas, dans les deux cas où il a fait des injections intraveineuses, a vu apparaître des symptômes d'excitation avec confusion mentale, amnésie ; dans un troisième cas, il observa des symptômes alarmants de collapsus cardiaque qui rétrocédèrent au bout de quelques heures.

Quelle est la pathogénie de ces accidents ? D'après Frey il s'agirait d'une action réflexe de la quinidine sur le centre bulbaire respiratoire et circulatoire : qui aurait son origine dans les fibres gastriques du vague (cf. Pathogénie de la syncope chloroformique réflexe).

D'après J. Mackenzie, certains des accidents bulbaires ou cérébraux décrits pourraient s'expliquer par la for-

mation dans l'oreillette, lors de la fibrillation, de caillots qui seraient projetés hors de celle-ci lorsque les contractions deviendraient plus efficaces sous l'influence de la quinidine ; il pourrait s'ensuivre une embolie cérébrale ou bulbaire. Mackenzie s'appuie, pour émettre cette hypothèse, sur une observation de Orr, où des caillots formés dans l'oreillette au cours d'un état fibrillatoire avaient entraîné des hémorragies cérébrales successives.

3° *Infarctus.*

Benjamin et von Kappf ont vu apparaître au cours du traitement quinidinique un infarctus de la rate, Ellis et Clark-Kennedy un infarctus du rein et un infarctus de la jambe gauche ; ces faits sont en faveur de l'hypothèse formulée par Mackenzie.

4° *Dissociation auriculo-ventriculaire.*

On pouvait prévoir théoriquement que la quinidine en diminuant la conductibilité auriculoventriculaire, fût capable de provoquer l'apparition de blocage et de dissociations. Des faits semblables ont été observés en clinique. C'est ainsi que Bock dans deux cas, chez des sujets atteints d'arythmie complète et traités par la quinidine, a vu apparaître, après 1 gramme du médicament, un ralentissement extrême du pouls avec dissociation auriculoventriculaire visible à l'électrocardiogramme.

Hewlett et Sweeney, à la suite d'une prise simultanée de digitale et de quinine, ont observé récemment un

cas analogue ; il s'agissait d'un homme qui avait pris 0 gr. 80, puis deux fois 1 gr. 60 de quinine, puis le lendemain 12 c. c. de teinture de digitale. Le lendemain de l'administration de celle-ci, on vit apparaître un syndrome typique de blocage auriculoventriculaire ; à certains moments le ventricule suivait l'oreillette régulièrement, mais l'intervalle P R. atteignait 0''22 à 0''29 ; à d'autres moments les battements auriculaires n'avaient pas tous une réponse ventriculaire ; à d'autres moments enfin le ventricule présentait un rythme tout à fait automatique et battait à 42. Ce blocage disparut progressivement à la suite de la suppression de la digitale.

Notre maître M. le Dr de Massary a cité à la Société médicale des Hôpitaux, le 2 janvier 1922, un cas analogue observé par lui dans son service de Lariboisière et où une bradycardie très marquée s'est accompagnée de crises syncopales, réalisant ainsi un véritable syndrome de Stokes-Adams expérimental ; tout a disparu quelques jours après la suppression de la quinidine.

X. — Cas de mort au cours du traitement quinidinique

Nous avons relevé dans la littérature, 5 cas de mort au cours du traitement quinidinique.

1° *Mort subite.* — Ce sont, pour la plupart, des cas de mort subite : 2 cas de Benjamin et von Kappf ; 1 cas de Grœdel au cours d'un pouls lent permanent ; 1 cas de Shappington, qui l'attribua à une embolie cérébrale. Nous avons nous-même vu et observé un cas de mort subite.

2° *Mort par dilatation aiguë du cœur.* — Hewlett et Sweeney en ont rapporté un cas chez un malade qui présentait, dès avant le traitement, de gros accidents de décompensation cardiaque. La mort est survenue trois jours après la dernière prise de quinidine. Nous voulons bien insister sur ce fait que malgré les accidents publiés, et qui restent exceptionnels, la médication quinidique du cœur n'est pas dangereuse. Nous avons pu donner à notre malade de l'observation XXIV (p. 313) 16 gr. 20 en quinze jours; à celui de l'observation XXVI (p. 314) 15 gr. 40 en quatorze jours ; à celui de l'observation XXXV (p. 315) 11 gr. 80 en dix jours sans observer aucun inconvénient.

XI. — Que faut-il penser, en définitive, de la médication quinidinique de l'arythmie complète ?

Nous avons vu que les différentes statistiques s'accordent à reconnaître que le médicament fait réapparaître le rythme normal dans 50 °/. des cas. Malheureusement, cet effet favorable n'est le plus souvent qu'éphémère. Les succès de longue durée sont encore fort peu nombreux, mais nous avons la conviction qu'ils le deviendront de plus en plus quand on emploira la technique préconisée par nous du *traitement quinidique prolongé.*

Par ailleurs, y a-t-il un réel intérêt à supprimer chez un malade une arythmie complète ? Certains l'ont nié, en s'appuyant sur les cas nombreux et indiscutables d'arythmie complète à forme lente, avec fréquence à peu près normale, s'accompagnant d'une absence totale de

sensation pénible et d'un fonctionnement cardiaque satisfaisant. Il n'en est pas moins vrai que l'existence d'une arythmie complète doit, croyons-nous, tôt ou tard, retentir sur le fonctionnement du cœur. Il nous paraît logiquement impossible qu'une fibrillation, une tachysystolie auriculaire soient une chose indifférente pour le malade ; Eyster et Swarthout d'ailleurs ont démontré expérimentalement que l'arythmie complète trouble gravement le travail de cet organe. D'autre part, on voit souvent en clinique survenir, chez les sujets atteints d'arythmie complète, des accidents graves que rien ne pouvait faire soupçonner, notamment la mort subite, dont l'étude a été faite par MM. Heitz et Clarac sous l'inspiration de M. le professeur Vaquez.

Nous croyons donc que supprimer la fibrillation ou la tachysystolie et rétablir le rythme normal de l'oreillette, c'est en tout état de cause rendre à un malade un service des plus réels.

Pour terminer cette étude, nous ne croyons donc pouvoir faire mieux que de reproduire les conclusions qui ont été formulées par notre maître M. le professeur agrégé Clerc au cours de la communication qu'il a faite avec nous-même le 3 mars dernier à la Société médicale des Hôpitaux.

« Nous croyons, d'après nos observations personnelles, à l'efficacité de la médication quinidinique et à son réel intérêt, qui justifie la floraison remarquable d'articles parus sur la question dans différents pays.

Il est certain que bien souvent on obtient des résultats satisfaisants là où d'autres agents thérapeutiques

(digitaline, ouabaïne, etc.), ont échoué ou tout au moins ont incomplètement réussi. Il faut pourtant reconnaître que cette efficacité, si évidente soit-elle, demande à être discutée, et que la proportion de 50 à 60 °/₀ admise généralement, nous semble plus apparente que réelle. Il ne suffit pas que la suppression de l'arythmie se produise, il faut encore que la régularisation se maintienne; à n'envisager que ce dernier cas, on risque de réduire les statistiques à des chiffres beaucoup plus faibles. Si remarquables soient-ils, les faits réellement démonstratifs ne sont pas encore légion, et les sujets n'ont pas encore été assez longtemps suivis pour décider ce qu'il adviendra en définitive de la majorité d'entre eux et si les lésions ne reprendront pas leur marche successive, ou même si l'action bienfaisante du médicament ne finira pas par s'épuiser à la longue. Il ne faut pas oublier que l'action pharmacodynamique de la quinidine la sépare des drogues usuelles destinées à combattre les cardiopathies. Elle se comporte plutôt comme un paralysant de la fibre musculaire dont elle ne peut restaurer directement les fonctions compromises ; obtenue à ce prix, la guérison risque de rester précaire, et les malades doivent être, par périodes plus ou moins espacées, maintenus presque indéfiniment sous l'action du médicament ; la régularisation du rythme peut entraîner, mais n'entraîne pas nécessairement l'amélioration de l'équilibre circulatoire, et d'ailleurs, les cœurs les plus irréguliers ne sont pas nécessairement les plus insuffisants, comme le prouve l'évolution lente de certaines arythmies complètes.

Voilà pourquoi la médication quinidinique du cœur demande encore à être précisée dans ses indications, contrôlée par des tracés électrocardiographiques répétés, étroitement surveillée dans ses applications et soustraite par conséquent à une généralisation intempestive et dangereuse. Il n'en reste pas moins établi, même dans l'état actuel de nos connaissances, que son emploi raisonné entraîne des résultats présentant un intérêt de premier ordre et dignes d'attirer l'attention du monde médical. »

§ 2. — La médication quinidinique dans les arythmies autres que l'arythmie complète et dans les affections cardiaques en général.

Il n'existe que fort peu de documents sur ce point, mais en général, jusqu'ici, les résultats obtenus ne paraissent guère encourageants.

I. — Extrasystolie

Boden et Neukirch ont traité par la quinidine 22 cas d'extrasystolie ventriculaire, sans un seul succès. Haas a traité 6 cas et aurait obtenu 3 succès.

Pour notre compte, nous avons traité par la quinidine 4 cas d'extrasystolie ventriculaire. Nous n'avons pas obtenu un seul succès.

II. — Tachycardie sinusale

Boden et Neukirch en ont traité 12 cas sans un seul succès, à la fois par ingestion et injection intraveineuse.

Pour notre compte, nous avons donné de la quinidine dans 3 tachycardies sinusales : nous avons obtenu un résultat favorable dans 1 cas (obs. XXXI, p. 294).

III. — Tachycardie paroxystique essentielle

Boden et Neukirch, sans donner de statistique, disent avoir obtenu de bons résultats, dans un certain nombre de cas, par injections intraveineuses. Haas a traité 2 cas sans succès. Hamburger dit n'avoir obtenu aucun résultat.

IV. — Bradycardies

Grœdel a donné la quinidine dans un cas de maladie de Stokes-Adams. Le malade est mort subitement au cours du traitement ; la cure quinidinique est d'ailleurs formellement contre-indiquée dans ces cas puisque la quinidine tend à accentuer les blocages.

Nous avons, pour notre part, traité par la quinidine, en raison de son action sédative sur le vague, 1 cas de bradycardie totale, mais sans aucun résultat.

V. — Angine de poitrine

Von Bergmann dans 3 cas de syndrome d'angor où la médication classique avait échoué, aurait obtenu une amélioration très nette par la quinidine. Il suppose, nous l'avons vu, qu'il existe des syndromes angineux dus à un excès de la circulation coronarienne et que l'alcaloïde agirait dans ce cas en diminuant la pression du sang dans les coronaires.

VI. — Hypertension artérielle

Nous avons tenté dans 1 cas la médication quinidinique, mais sans autre résultat que d'amener des signes d'intolérance.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Première partie. — **Action physiologique de la quinine et de la quinidine sur l'appareil circulatoire.**

I

Quinine

1°

Action cardiaque de la quinine.

I. — **Conceptions anciennes touchant l'action cardiaque de la quinine.**

1° Les anciens auteurs l'avaient conçue de façon différente.

A. — Les uns la considéraient comme un tonique du cœur. La quinine produirait une accélération du rythme avec augmentation de l'amplitude des contractions.

B. — Les autres la considéraient essentiellement comme un dépresseur du cœur. La quinine agirait sur le cœur pour diminuer la fréquence de son rythme et l'énergie de ses contractions. Cet effet dépresseur, effet essentiel, serait parfois précédé aux petites doses, par un

effet inverse, tonique, mais celui-ci disparaitrait rapidement pour faire place au précédent.

Cette théorie, en accord avec tous les faits observés, devint peu à peu classique.

2° Au point de vue de la cause des effets de la quinine sur le cœur, deux sortes de théories se firent jour :

A. — *Première théorie.*

Les effets cardiaques de la quinine seraient consécutifs à une action plus générale de la quinine sur l'organisme, soit qu'il s'agisse d'une action sédative sur le système nerveux central, soit d'une action vaso-motrice, à laquelle on attacha une importance exagérée.

B. — *Deuxième théorie. Action directe de la quinine sur le cœur.*

Cette théorie, démontrée par de nombreux faits, devint classique. Mais elle prit trois formes :

a) *Action exclusive sur le vague.*

Les effets cardiaques de la quinine seraient dus à l'excitation du vague. Cette théorie fut démontrée fausse par toute une série d'expériences.

b) *Action exclusive sur le myocarde.*

Tous les effets de la quinine se résumeraient en une action directe sur le myocarde, qu'il s'agisse d'une action

sur la fibre musculaire elle-même, ou d'une action sur les ganglions intracardiaques.

Cette théorie, juste dans l'ensemble, ne rendait pas compte de l'effet tonique observé aux petites doses. Aussi fit-elle place à la théorie suivante :

c) *Action mixte de la quinine.*

Celle-ci produit d'abord une paralysie partielle du vague qui rend compte de l'effet tonique sur le cœur par prépondérance du sympathique ; puis, lorsqu'on augmente la dose, elle agit sur le myocarde en produisant sur celui-ci un effet dépresseur. Cette manière d'envisager l'effet physiologique de l'alcaloïde sur le cœur devint classique et dans l'ensemble les recherches contemporaines n'y ont rien changé.

II. — **La conception actuelle de l'action cardiaque de la quinine** sur la contraction cardiaque repose sur les expériences de MM. Clerc et Pezzi, et sur celles de Hecht et Rothberger qui ont étudié expérimentalement, sur le cœur du chien, et à l'aide de tracés mécaniques et électro-cardiographiques, l'influence de l'alcaloïde sur les fonctions du myocarde sur les vagues, et la fibrillation auriculaire spontanée et provoquée.

La quinine agit à la fois sur les fonctions du myocarde et sur les modificateurs nerveux extrinsèques du cœur : système du vague et système du sympathique.

1° *Action sur les fonctions du myocarde.*

La quinine produit, à doses physiologiques (2 à 3 centigr. par kilogr., chez le chien) une action sédative sur toutes les fonctions du myocarde.

On peut donc décrire :

A. — *Action chronotrope négative.* — Contribue à produire le ralentissement du rythme.

B. — *Diminution de l'excitabilité ou action bathmotrope négative.* — Celle-ci est prouvée par plusieurs faits expérimentaux, tels que l'effet direct de la solution de quinine sur le muscle cardiaque ; les modifications du tracé électrocardiographique ; l'augmentation de l'intensité électrique nécessaire pour provoquer chez les animaux quinisés des extrasystoles ventriculaires ou la fibrillation auriculaire ; a enfin la suppression, sous l'influence de l'alcaloïde, de la fibrillation auriculaire produite normalement par la nicotine et, la pelletiérine, et de la fibrillation ventriculaire produite par le chlorure de baryum.

C. — *Diminution de la contractilité ou action inotrope négative.* — Celle-ci n'est qu'un des aspects de l'action générale de la quinine sur la contractilité musculaire, qui est fonction d'une altération ou d'une destruction de la myosine par l'alcaloïde. Cette diminution de la contractilité se manifeste par l'abaissement des ondes auriculaires et ventriculaires sur les tracés mécaniques, et, aux fortes doses, par l'apparition d'un rythme ventriculaire alternant.

D. — *Diminution de la conductibilité ou action dromotrope négative.* — On constate : d'une part une diminution de la conductibilité auriculoventriculaire, (allongement de l'espace As. Vs. des tracés mécaniques et de l'espace P. R. des électrocardiogrammes) ; d'autre part, une diminution de la conductibilité inter et intraventriculaire, mise en lumière par la méthode des extrasystoles provoquées avec mesure de leur temps de propagation.

2° *Action sur les modificateurs nerveux extrinsèques.*

A. — *Sur le vague,* la quinine a une action différente sur le centre bulbaire et les terminaisons intracardiaques d'une part, et d'autre part sur le tronc nerveux.

a) *Sur le centre bulbaire et les terminaisons intracardiaques,* elle agit immédiatement et à doses minimes. L'action sur le centre bulbaire est démontrée par l'action de la quinine sur la courbe de pression adrénalinique ; l'action sur les terminaisons intracardiaques par les effets de l'alcaloïde sur la première phase de l'arythmie nicotinique (arrêt du cœur et fibrillation auriculaire).

b) *Sur le tronc du vague,* elle n'agit que tardivement et à dose plus forte. Elle ne supprime qu'à forte dose une excitabilité faradique.

B. — Son action sur *le sympathique* diffère aussi suivant qu'il s'agit du sympathique intra et extracardiaque.

a) *Sur le sympathique extracardiaque* elle n'a aucune action ou une action des plus minimes.

b) *Sur le sympathique intracardiaque,* elle a une action réelle, démontrée à la fois par l'atténuation sous son influence de la deuxième phase de l'arythmie nicotinique (tachycardie) due à l'excitation du sympathique, et surtout par la suppression de la crise de tachycardie consécutive à l'injection intraveineuse de chlorure de strontium.

III. — **Les antagonismes de la quinine.** — Les substances antagonistes de la quinine connues jusqu'à présent sont : la nicotine, la pelletiérine, l'adrénaline, le chlorure de baryum, le chlorure de strontium, la digitale et le chloroforme.

2°

Action vasculaire de la quinine.

I. — Conception ancienne de la question.

A. — *Action vaso-motrice de la quinine.*

On a attribué pendant longtemps à la quinine une action vaso-motrice qui était, suivant les auteurs, soit exclusivement vaso-constrictive, soit exclusivement vaso-dilatatrice, soit vaso-constrictive aux faibles doses et vaso-dilatatrice aux doses plus fortes. Elle était due suivant les théories, à un effet sur les centres vaso-moteurs ou les nerfs vaso-moteurs périphériques, ou à un effet direct sur les parois des vaisseaux. C'était pour

beaucoup d'auteurs, l'action physiologique essentielle de la quinine expliquant ses effets sur l'organisme et ses résultats thérapeutiques.

B. — *Effets de la quinine sur la pression artérielle.*

Pour les uns la quinine produirait toujours de l'hypertension, pour les autres toujours de l'hypotension. Mais Stiénon est venu démontrer qu'en réalité elle produit enfin, suivant les doses, une chute de tension suivie d'une réascension ou une chute de tension définitive et que dans ces effets interviennent d'une part l'action dépressive sur le cœur et l'action vaso-dilatatrice aux fortes doses, d'autre part la vaso-constriction aux faibles doses. Cette théorie devint peu à peu classique.

II. — Conception actuelle de la question.

Ressort des expériences de MM. Clerc et Pezzi.

A. — La quinine a une action vaso-motrice des plus minimes. Tout au plus constate-t-on au début de son action une vaso-constriction périphérique qui n'influence nullement les effets de la quinine sur la pression.

B. — Ceux-ci consistent uniquement en une chute rapide et progressive et cette hypotension est essentiellement d'origine cardiaque.

II

Quinidine

1°

Les principaux travaux expérimentaux qui ont mis au point la question de l'action cardiaque de la quinine sont ceux de Schott, Hoffmann, Boden et Neukirch en Allemagne, Arrillaga, Waldorp et Guglielmetti en Argentine, et Lewis en Angleterre. Nous avons nous-mêmes fait un certain nombre d'expériences pour élucider l'action de la quinidine sur le cœur, sur le vague, sur le sympathique, l'action de la quinidine sur les arythmies provoquées chez le chien par injection intraveineuse de substances toxiques telles que la nicotine, le chlorure de strontium, l'ouabaïne, enfin l'action de la quinidine sur les effets produits par l'injection intraveineuse de chloroforme.

2°

Analyse de l'action de la quinidine sur les contractions cardiaques.

De cet ensemble d'expériences, se dégagent les faits suivants :

I. — Action de la quinidine sur les fonctions du myocarde

Comme la quinine, son isomère a un effet modérateur sur toutes les fonctions du myocarde. Il faut donc décrire :

A. — *Action chronotrope négative.*

B. — *Action de diminution de l'excitabilité ou action bathmotrope négative.*

On en a donné les mêmes preuves que pour la quinine. Il faut ajouter à celle-ci les modifications apportées par la quinidine à la chronaxie du muscle cardiaque (Arrillaga, Guglielmetti et Waldorp) et l'action de la quinidine sur la fibrillation auriculaire due à l'ouabaïne : nos expériences nous montrent en effet que celle-ci est due, en partie tout au moins, à un effet direct de l'ouabaïne sur le myocarde.

C. — *Diminution de la contractilité ou action inotrope négative.*

D. — *Diminution de la conductibilité ou action dromotrope négative.* — La quinidine diminue à la fois la conductibilité auriculoventriculaire et la conductibilité intra-auriculaire (« inter-intrinsic intervall » de Lewis). Cette diminution de la conductibilité peut entraîner des phénomènes de dissociatton auriculoventriculaire.

II. — Action de la quinidine sur les modificateurs nerveux extrinsèques du cœur

A. — *Sur le vague.* — La quinidine agit à la fois sur le vague extracardiaque et intracardiaque.

a) Elle diminue ou supprime, même à doses minimes, *l'excitabilité faradique du vague extracardiaque.*

b) Elle diminue ou supprime l'*excitabilité du vague intracardiaque ;* les preuves en sont les suivantes : suppression de la fibrillation auriculaire nicotinique ; —

suppression des extrasystoles que produit à un moment donné de son action, chez le chien, l'ouabaïne en injection intraveineuse : phase d'arythmie extrasystolique. Il ressort en effet de nos expériences que les extrasystoles ouabaïniques sont dues à l'excitation du vague par l'ouabaïne, comme nous 'avons démontré par des tracés comparatifs chez le chien atropinisé et non atropinisé.

c) Son action sur le vague rend compte des effets toniques fréquemment observés dans nos expériences.

B. — *Sur le sympathique.*

a) *Elle n'a aucune action sur le sympathique extracardiaque* dont elle ne supprime à aucun moment l'excitabilité faradique.

b) *Elle a une action partielle, comme la quinine, sur l'excitabilité du sympathique intracardiaque :* elle supprime en particulier les effets de l'excitation de celui-ci par le chlorure de strontium (crise de tachycardie paroxystique strontianique).

3°

Action de la quinidine sur la fibrillation auriculaire.

Suivant la théorie de Lewis, la fibrillation auriculaire est due tout à la fois à un raccourcissement excessif de la période réfractaire par hyperexcitabilité et à l'apparition de blocages auriculaires par hypoconductibilité : la quinidine tend à supprimer la fibrillation par son action bathmotrope négative et à l'établir par son action dromotrope négative. Suivant que l'une ou l'autre

dominera, la fibrillation sera ou non supprimée par l'alcaloïde.

4°

Antagonismes de la quinidine.

A. — *Nicotine, pelletiérine, chlorure de strontium.* — Il s'agit là d'actions antagonistes absolument comparables à celles qui ont été observées avec la quinine.

B. — *Chloroforme.* — La quinidine, comme la quinine, est capable de s'opposer à l'arrêt du cœur consécutif chez le chien normal, à l'injection intraveineuse de chloroforme.

C. — *Ouabaïne.* — L'antagonisme de la quinidine et de l'ouabaïne a été particulièrement étudié par nous et il n'existe rien d'analogue dans les différents travaux sur la question. Nous pouvons conclure de nos expériences que la quinidine neutralise les effets de l'ouabaïne sur l'excitabilité du myocarde et sur l'excitabilité des vagues, tout en respectant son action sur la contractilité : elle serait ainsi capable de renforcer son action thérapeutique.

III

Comparaison de la quinine et de la quinidine

L'action cardiaque de la quinidine est celle de la quinine ont des caractères identiques. Elles diffèrent seulement par leur intensité. D'après les classiques, la qui-

nidine est moins active sur le cœur que la quinine. Au contraire, les constatations expérimentales récentes de Arrillaga, Waldorp et Guglielmetti, et celles que nous avons été amenés à réaliser nous-mêmes, démontrent que la quinidine a sur la contraction cardiaque en général une action beaucoup plus intense que son isomère, ce qui peut s'expliquer tant par un effet particulièrement marqué de cet alcaloïde sur le vague que par ses propriétés physico-chimiques particulières et notamment sa plus grande solubilité.

Deuxième partie. — **Emploi thérapeutique de la quinine et de la quinidine au cours des arythmies.**

I. — **Quinine.** — Celle-ci a été préconisée par certains auteurs dans les différents types d'arythmie. Elle ne donne que des résultats inconstants et minimes.

II. — **Quinidine.** — Celle-ci donne au contraire, dans le traitement des arythmies, des résultats infiniment plus intéressants. Nous en rapportons nous-mêmes 37 observations avec 13 cas favorables parmi lesquels 28 cas d'arythmie complète avec 12 cas favorables.

1° *La principale indication de la médication quinidinique est l'arythmie complète.*

I. — On sait que celle-ci est causée soit par la fibrillation auriculaire pure, soit par la tachysystolie auriculaire pure, soit, ce qui est le cas le plus fréquent, le mélange de fibrillation et de tachysystolie.

II. — Dans l'établissement du traitement quinidinique d'une arythmie complète, *il y a des choses dont il sera inutile de tenir compte et d'autres dont il faudra tenir compte.*

A. — On ne tiendra compte ni de l'âge du sujet, ni de la maladie causale.

B. — On tiendra compte de l'existence ou non de lésions valvulaires ; — du degré d'ancienneté de l'arythmie ; — surtout de l'altération qui est à la base de l'arythmie complète : fibrillation pure, mélange de fibrillation et de tachysystotie ou tachysystolie pure ; — enfin de l'état fonctionnel du muscle cardiaque : on ne traitera pas par la quinidine les asystoliques irréductibles.

III. — *La posologie* sera réglée de façon suivante : on fera toujours précéder la cure quinidinique d'une préparation par un médicament cardiotonique, digitaline ou ouabaïne. On n'emploiera que la voie digestive. On donnera des doses fortes, mais le plus fractionnées possible. On commencera par tâter la susceptibilité du malade par une dose minime. On ne donnera jamais plus de 1 gr. 50 par jour. On contrôlera électrocardiographiquement les résultats. On prolongera la cure au delà de quinze jours s'il est nécessaire. Une fois la régularisation obtenue, on donnera une dose d'entretien longtemps continuée.

IV. — *A la suite du traitement* on peut observer :

A. — Un retour au rythme cardiaque normal. — Celui-ci se produit tout d'un coup ou est précédé d'une période

de tachycardie. Il peut se présenter, soit sous forme d'un rythme régulier et de fréquence normale, soit sous forme d'une tachycardie régulière irréductible par la quinidine.

B. — Une amélioration fonctionnelle sans régularisation : il s'agit alors en général d'un changement de fibrillation en tachysystolie.

C. — La quinidine intervient indirectement dans la disparition des phénomènes de stase par son effet régulateur sur le rythme, mais par ses effets paralysants sur le cœur elle est capable de les provoquer.

V. — *La durée de l'action de la quinidine* est en général transitoire et il est nécessaire de laisser le malade sous l'action presque indéfinie du médicament. Cette notion de la nécessité du traitement quinidique prolongé est à nos yeux essentielle.

VI. — Les signes d'intolérance consistent en troubles cérébraux et en troubles digestifs, le plus fréquent est la diarrhée.

VII. — Les accidents graves qui ont été observés sont :

a) Des accidents bulbaires ;

b) L'apparition d'un syndrome d'Adams-Stokes ;

c) L'apparition d'infarctus ;

d) Une asystolie aiguë ;

e) La mort subite : il en existe 5 cas dans la littérature mais il n'est nullement prouvé qu'ils soient la conséquence du traitement.

VIII. — Les résultats globaux de la médication quinidinique de l'arythmie complète forment une proportion de 50 %.

A vrai dire, les succès persistants de façon durable après cessation de la cure sont relativement peu nombreux. Mais nous avons la conviction qu'ils le deviendront infiniment plus lorsqu'on saura appliquer la technique du *traitement quinidique prolongé ou d'entretien,* dont nous avons essayé de définir les grandes lignes, et lorsqu'on associera de façon judicieuse, la quinidine aux cardiotoniques. Traitement prolongé et associations médicamenteuses : ce sont là, croyons-nous, les deux conditions essentielles pour que la médication quinidique du cœur infiniment riche de promesses et déjà même de résultats, devienne une médication pratique et d'utilité journalière en cardiologie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I

Travaux généraux de physiologie cardiaque en rapport avec l'étude de l'action cardiaque de la quinine et de la quinidine.

1. Boden et Neukirch. — Electrocardiographische Studien am isolierten Saugetier und Meeschen Herzen bei direkter and indirekter Ableitung (Etude électrocardiographique sur le cœur des mammifères et de l'homme en dérivation directe et indirecte). *Pflüger's Archiv.*, 1918. T. 171, p. 146.
2. De Cyon. — Myogen oder Neurogen. *Pflüger's Archiv. für ges. Phys.*, 1902. T. 88, p. 225.
3. Donzelot. — Les tachycardies paroxystiques. *Thèse Paris*, 1915-1916.
4. Einthoven. — Nederl. Tijdschrift vor Geneeshunde. 1906, II, p. 1517.
5. Engelmann. — Uber der Leitung der Bewegrrunsgeize aur Herzen. *Pflüger's Archiv. für ges. Phys.*, LXV, p. 109, 1896-1897.
6. Clarac. — L'arythmie complète. *Thèse Paris*, 1913.
7. Fredericq (L.). — Rythme affolé des ventricules dû à la fibrillation des oreillettes. *Archiv. intern. de Phys.*, 1905, p. 28.
8. Josué. — La sémiologie cardiaque actuelle. Les localisations cardiaques. Baillère, 1920.
9. Josué et Chevallier. — Arythmie complète avec fibrillation auriculaire. *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 24 mars 1912.

10. Fredericq (L.). — La théorie myogène et la théorie neurogène. *Rev. Scient.*, juillet 1907.

11. Gaskell. — On the innervation of the heart with special references to the heart of the tortoise (l'innervation du cœur avec une étude particulière du cœur de la tortue). *Journal of Physiol.*, IV, p. 43, 1883.

12. — Résumé des recherches sur le rythme et la physiologie des nerfs du cœur et sur l'anatomie et la physiologie du système nerveux sympathique. *Archives de Brown-Sequard*, 1883, p. 56.

13. Garrey. — *The amer. Journ. of Phys.*, 1914, vol. XXXIII.

14. Hering (H.-E.). — Uber der experimentellen Nachweiss neurogen erzeugter Ursprungsweise beim Säugetier Herzen nebst Bemer kungen über der Ursprungs reizbildung. *Pflüger's Arch. f. ges. Phys.*, CXLI, p. 147, 1911.

15. — Uber der Erregungsleitung zwischen Vorkammern und Kammern der Säugetier herzen. *Pflüger's Arhiv. f. ges. Phys.*, CVII, p. 97, 1905.

16. — Nachweiss des His'sche Ubergängsbundel beim Saugetier herzen. *Pflüger's Arch.*, CXI, p. 298, 1906.

17. — Zur Automatie des Säugetier herzens. *Ibid.*, CXVI, p. 143, 1907.

18. His Junior. — Die Tätigkeit des embryonal Herzens und seine Bedeutung für die Lehre der Herzbewegung beim Erwachsenen. *Arbeiten and. med. klinik Leipzig*, 1893.

19. — Herzmüskel und Herzganglion. *Wiener med. Blätter*, n° 44, 1894.

20. Haberlandt. — Die Enststehung der Herzflimmern. *Zeischrift f. Biol.*, LXVI, p. 327, 1916.

21. Heitz. — La forme paroxystique de l'arythmie complète. Caractères cliniques. Evolution. *Ann. de méd.*, 1914, n° 1, p. 483, 524.

22. Heitz (J.) et Clarac. — La mort subite dans l'arythmie complète. *Archives des mal. du cœur*, Paris, 1913, p. 175.

23. Keith. — The auriculo-ventricular Bundle of His. *The Lancet*, mars 1906, p. 623.

24. Keith et Flack. — The auriculo-ventricular Bundle of the human Heart. *The Lancet*, août 1906.

25. — The form and natur of the muskulus connection between the primary divisions of the vertebral Heart. *Journ. of Anat. and Physiol.*, XLI, p. 172, 1907.

26. Kroneker. — L'extension des états fonctionnels des oreillettes aux ventricules se fait-elle par voie nerveuse ou musculaire? *C. R. Acad. Sc.*, février 1905.

27. Kent (G.). — Researches of the structure of the mammalian Heart. *Journ. of Phys.*, XIV (1893).

28. Kent et Mackenzie. — Recent Researches of the anatomy of the Heart. *The Lancet*, 1910, p. 601.

29. Lewis (T.). — Auricular fibrillation and its relation hip to clinical irregularity of the Heart. *Heart*, 1910, n° 4, p. 306-372.

29. — *The mechanism of the Heart beat*, Londres, 1920.

30. — *Clinical Electrocardiography*, Londres, 1913.

31. — *Heart*, vol. I, p. 306, 1909-1910.

32. — *Lancet*, 1909, vol. II, p. 1820.

32. Leconte (M.). — L'extrasystole. *Th. Paris*, 1911.

33. Mackenzie (J.). — The study of the pulse, 1902.

34. — Diseases of the Heart, 3e éd., Londres, 1919.

35. Meyer (De). — Méthodes modernes d'examen du cœur. Baillère, 1914.

36. Max-Humblet. — Le faisceau auriculo-ventriculaire constitue le lien physiologique entre les oreillettes et les ventricules du cœur du chien. *Arch. internat. Physiol.*, vol. I, 1904.

37. Mines. — *The Journ. of Physiol.*, 1913, vol. XLVI, p. 349.

38. Merklen (P.) et Rabé (M.). — Notes sur la myocardite chronique des oreillettes et ses rapports avec l'arythmie. Ve Congr. fr. de Méd.

39. Magniel (M.). — La forme auriculaire de la tachycardie paroxystique. *Th. Paris*, 1911-1912.

40. Paladino. — Contribuzione all'anatomia, histologia e fisiologi adel cuore. *Moviment med. chir. Napoli*, 1876.

41. Paukul. — Le faisceau atrio-ventriculaire de His. *C. R. Soc. de Biol. Zeitschrift für Biologie, Centrablatt für Physiologie*, 1908.

42. Rothberger et Winterberg. — Uber die Beziehungen der Herznerven zür atrio-ventrikular Automatie. *Plüger's archiv. für gesammte Physiologie*, 1910, t. CXXXV p. 559.

43. — Uber der experimentellen Erzeugung extrasystolischer Tachycardie durch accelereranzreizung (sur la production expérimentale de tachycardie extrasystolique par l'excitation des accélérateurs), *Plüger's archiv.*, 1911, t. CXLII, p. 461.

44. — Vorhhfflimmern und arythmia perpetua. *Wiener kl. Wochenschrift*, 1909, p. 839.

45. — *Plüger's archiv. für die gesammnte Physiologie*, 1915, t. CLX, p. 42.

46. Retzer. — Muskulöse Verbindungen zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugetierherzens. *Archiv. fur anat. u. Physiol.*, 1904, p. 1.

47. Ritchie (W.-T.). — Auricular flutter, 1914.

48. Tawara. — Das Reiz leitungssystem der Säugetierherzens. Iéna, 1906.

49. Traube. — *Gesammelte Beitrage zür Pathologie und Physiol.*, 3e partie, p. 216.

50. Vaquez. — Les arythmies, Paris, 1911.

51. Vaquez et Pezzi. — Tachycardie paroxystique de type auriculaire. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.* Paris, 22 mars 1912, p. 360-370.

52. Vaquez. — *Traité des maladies du cœur*, Masson, 1921.

53. Veil (C.). — Excitabilité et conductibilité dans le cœur. *Th. Fac. des Sciences*, 1919.

54. — Contribution à l'étude de la conduction entre les différentes parties du cœur. Chronaxie du faisceau auriculo-ventriculaire. *J. de Physiologie et de Pathologie générales*, 1917, t. XXII, n° 2, p. 196.

55. Wybauw. — Sur le point d'origine de la systole cradiaque de l'oreillette droite. *Archives internat. de Physiologie*, sept. 1910.

56. Yacoel. — L'électrocardiographie. *Th. Paris*, 1919.

II

Travaux de pharmaco-dynamie cardiaque en rapport avec l'action cardiaque de la quinine et de la quinidine.

57. Bull (L.), Clerc (A.) et Pezzi (C.). — Troubles du rythme cardiaque provoqués chez le chien par le chlorure de strontium. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 1340.

58. Busquet et Pezzi (C.). — Trémulation fibrillaire du cœur du chien sous l'influence de métaux alcalino-terreux. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. LXXI, p. 560.

59. Clerc (A.) et Pezzi (C.). — Quelques troubles du rythme cardiaque provoqués chez le chien par la nicotine. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1913, t. XV, p. 1.

60. — Action de la nicotine sur le cœur isolé de quelques mammifères. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1912, t. XIV, p. 704.

61. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1912, p. 316 et p. 703.

62. Dimitracoff (C.). — L'ouabaïne Arnaud. Propriétés pharmaco-dynamiques et thérapeutiques. *Th. Paris*, 1922.

63. Traube. — Versuche über dem Einfluss der Nicotins auf die Herz tätigkeit. *Allgem. mediz. Centralzeitung*, 1862, t. XXXI, p. 821.

III

QUININE

1° *Action pharmacodynamique de la quinine sur le cœur et la circulation.*

64. Boucher. — *Th. Paris*, 1842.

65. Beraudi. — Sperienze interno agli effetti dei sali di chinina e di cinchonine nell'uomo sano (expériences au sujet des effets des sels de quinine et de cinchonine chez l'homme normal). *Annali universali di Medicina*, t. LII, p. 312-324, 1829.

66. Briquet (P). — Nouvelles recherches sur le traitement du rhumatisme articulaire aigu par le sulfate de quinine à haute dose. *Journal général de Médecine*, 1843.

67. — Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations. 1re partie, p. 21, 1853.

68. — Recherches expérimentales sur les propriétés du quinquina et de ses composés, 1855.

69. — Réflexions théoriques et pratiques sur le mode d'action et le mode d'administration des sels de quinine. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 1872, p. 289, 337.

70. — Réflexions sur l'emploi du sulfate de quinine à haute dose. *Bull. de l'Ac. de Méd.*, Paris, t. VIII, p. 905-918, 1842-1843.

71. Banquier. — *Annali univ. di Medicina*, avril 1830, p. 186.

72. Bochefontaine. — Expériences relatives à l'action du sulfate de quinine sur la circulation sanguine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 6 janvier 1883, p. 8.

73. — Expériences relatives au pouvoir convulsivant du sulfate de quinine et à son action sur la circulation sanguine. *Journal des Conn. Médic. prat.*, 1883, 3e série, t. V, p. 27.

74. Binn (C.). — Bezbachotte eachteile grosser Gaben Chinin

(Remarquables inconvénients des grosses doses de quinine). *Deutsche klinik.*, Berlin, 1871, t. XXIII, p. 409-411, 1871.

75. — Experimentelle untersuchungen uber das Wesen der Chininwirkung (Recherches expérimentales sur la nature de l'action de la quinine), *Dissert.*, Berlin, 1868.

76. — Das Chinin nach den neuern pharmacologischen Arbeiten (La quinine d'après les nouveaux travaux pharmacologiques). Berlin, 1875.

77. Block (W.). — Uber den Einfluss der salzsauren chinines und des salpetersauren Kali auf Iemperature und Herzaction. (De l'influence du chlorhydrate de quinine sur la température et le fonctionnement du cœur). *Dissert, inaug. Göttingen*, 1870.

78. Byasson (H.). — Etude de l'élimination par les urines des 4 alcaloïdes principaux du quinquina ingérés à l'état de sulfate basique. *Bull. et Mém. de la Soc. de Thérapeutique*, 2e série, t. VI, p. 93-105, 1879-1880.

79. Clerc (A.) et Pezzi (C.). — Action de la quinine sur le cœur du chien. *C. R. Soc. Biol.*, 8 nov. 1919.

80. — Quinine et adrénaline. Leur antagonisme. *C. R. Acad. des Sciences*, 8 décembre 1919.

81. — Tr. de conductibibité intra-cardiaque sous l'influence de la quinine. *C. R. Soc. Biol.*, 9 juillet 1921.

82. — L'agione cardio-vascolare del chinino. Ricerche sperimentali. *Le Malattie del cuore e dei vasi*, 1921, n° 11. p. 314-330 ; n° 12, p. 357-373.

83. Cavazzani (G.). — Sull'azioni delle chinina principalmente nella circolazione (De l'action de la quinine principalement sur la circulation). *Annali univers. di med. e chir.* Milan, décembre 1878, p. 159.

84. — Sull'azione della atropina, della digitalina e della chinina associati principalmente sulla circolazione. *Ibid.*, 1879, n° 1.

85. Chirone (V.). — Mecanismo di azione della chinina sul sistema circolatorio e d'azione sulla fibra muscolare.

Lo Sperimentale, 1875, t. XXXVI, p. 125, août 1875; 349, octobre 1875; 507, novembre 1875.

86. — Azione fisiologica della chinina nella circolazione del sangue. *Lo Sperimentale*, février-mars 1877, t. XXXIX, p. 225, 239.

87. — Mécanisme d'action de la quinine sur la circulation. *Gaz. Hebd. de médecine*, 1875, n° 2, p. 23-27; n° 4, p. 52-56; n° 5, p. 70-76; n° 9, p. 132-136; n° 11, p. 167-170; n° 13, p. 193-202.

88. — La doppia attivita moscolare e l'azione della chinina. *Rivista clinica di Bologna*, 1876, juillet, p. 302; septembre et octobre, p. 291.

89. Chirone (V.) et Curci (A.). — Ricerche sperimentali sull' azione biologia della cinchonidina. *Giorn. intern. della scienze med.*, 1880, p. 422-435; 536-543; 640-658.

90. Chirone. — Mécanisme de l'action de la quinine sur la circulation. (Recherches expérimentales exécutées au Museum d'histoire naturelle). Paris, in-8°, 1875.

91. Curci (A.). — Azione della chinina sui nervi di moto e di senzi e sui disturbi des nervi vaso-motori. *Lo Sperimentale*, 1877, juillet, p. 23; août, p. 121.

92. Cantani. — *Pharmacologia clinica*, 2e édit., t. III, p. 380.

93. Colin (L.). — Etude sur les sels de quinine, leur action physiologique et médicale. *Bull. gén. de Thérapeutique*, t. LXXXIII, p. 5, 49 (juillet 1872).

94. Chaperon. — Beitrag zür Kenntniss der physiologischer Wirkung des Chinin. (Contribution à l'étude de l'action physiologique de la quinine. (*Pflüger's archiv. für die ges. Physiol.*, 1869, p. 293-296.

95. — *Dissert. inaug.* de Würtzbourg, 1869.

96. Desiderio. — C. R. de l'Acad. des Sciences, t. IX, p. 509.

97. Duval et Béraudi. — *Bull. de Méd.*, t. XXIV, p. 2071, 1829.

98. — *Ann. univers. di medicina*, nov. et déc. 1829.

99. Dupuis. — Etude expérimentale de l'action physiologique de la quinine. *Th. Paris*, 1877.

100. Eulenburg. — Uber die Wirkungen der schwefelsauren

chinins auf das nervensystem (De l'action du sulfate de quinine sur le système nerveux). *Arch. fur Anat. et Physiol.*, 1865, p. 423-443.

101. Eulenburg et Simon. — Même titre. *Berliner Kl. Wochevsch.*, 1864, p. 48.

102. E. E. Fortin. — Etude sur la sulfate de quinine. *Th. Paris*, 1872.

103. L. Fredericq et C. Terroine. — Sur l'action cardiaque des substances du groupe de la quinoleine ; cinchonine et cinchonidine. *Journal. de Physiol. et de Path. générale*, 1913, t. XV, p. 961.

104. Frankel. — *Die Arzneimittelsynthése*, 4e édit., 1919, p. 229.

105. L. Favier. — Du sulfate de quinine étudié comme agent anti-phlogistique. *Th. de Montpellier*, 1848, n° 26.

106. V. Furth. — Uber die Einwirkung von Giften auf die Eiweiskörper der Muskelplasma und ihre Beziehung zür muskelstare. (De l'influence des poisons sur les corps albuminoïdes du plasma musculaire et leur rapport avec la rigidité des muscles). *Archiv. für experimentelle Pathol.*, 1896, t. XXVII, p. 386-412.

109. V. Furth et Schwartz. — Uber die Steigerung der Leistungsfähigkeit der Warmblütermuskeln durch gerinnungsbefördernde Musgelkifte. (Sur l'augmentation de la capacité de travail des muscles des animaux à sang chaud sous l'influence de poisons musculaires favorisant la coagulation). *Pflüger's Archiv. für die gesamte Physiologie*, t. CCXXIV, p. 525-556, 1909.

108. Giacomini. — *Giorn. anal. di. Medic.*, 1840.

109. — *Annal. univers. di. medic.*, t. XCVII, mars 1841. Traduct. in Gaz. Hop., 1841, p. 61 et 65.

110. — *Trattato di materia medica* Trad. de Rognetta, t. I, p. 338-340, 1839, in *Encyclopedie des Sciences médicales.*

111. Gübler. — *Commentaires thérapeutiques du Codex.*

112. A. Goyon. — Etude physiologique et thérapeutique du sulfate de quinine. *Th. Paris*, 1867.

113. N.-T. Georgesco. — Action physiologique et thérapeutique du sulfate de quinine. *Th. Paris*, 1870.

114. G.-B. Guyochin. — *Th. Paris*, 1872.

115. Hirtz. — *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratique*, art. quinine.

116. Hecht et Rothberger. — Experimentelle Beitrage für Kenntniss der Chininwirkung bei Herzflimmert. (Contributions expérimentales à l'étude de l'action de la quinine sur la fibrillation). *Zeitschrift für experimentelle Gesamte Medizin*, t. VII, p. 134, 1919.

117. F.-B Hoffman. — *Zeitschrift für Biologie*, 1915, t. LXVI, p. 293.

118. Hedbom. — Uber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz. (De l'influence de diverses substances sur le cœur isolé des mammifères). *Skand. Archiv. für Physiol.*, 1899, t. IX, p. 1 à 72.

119. Heubach. — Einwirkungen des Chinin auf das Nervensystem. (Influence de la quinine sur le système nerveux). *Centralblatt für mediz. Wissenschaft*, 1874, n° 43, p. 673-676.

120. Heubach. — Beitrage zür Pharmacodynamie des Chinin. Contribution à la Pharmacodynamie de la quinine. *Archiv. für experim. Pathol. u. Pharma.*, t. V, p. 78, 1876.

121. G. Hayem. — *Leçons de thérapeutique. Les grandes médications*, 1909, p. 232-234.

122. Jolyet. — Sur l'action du sulfate de quinine chez les grenouilles. *C. P. de l'Acad. des Sciences*, t. LXIV, p. 719, 2 avril 1867.

122. Jolyet. — Sur l'action du sulfate de quinine chez les grenouilles, *C. R. Soc. Biol.* 1868, 4e série, t. IV, p. 23.

124. — Quelques remarques critiques sur les expériences de M. Eulenburg, relatives à l'action du sulfate de quinine chez les grenouilles. *Ibid.*, p. 46-49.

125. — *Gaz. méd. Paris*, 1867, 3e série, t. XXII, p. 223, 1868, t. XXIII, p. 285.

126. N. Jerusalimski. — Uber die physiologische Wirkung des

Chinin (De l'action physiologique de la quinine). *Dissert. inaug. Berlin*, 1875.

127. Jacquot. — Essai d'une analyse thérapeutique des effets du quinquina et du sulfate de quinine. *Archives gen. Méd.*, 1844, p. 60-102.

128. P. Lemaistre. — Les effets physiologiques du sulfate de quinine, *Th. Paris*, 1650.

129. Laborde. — Action toxique comparée de la quinine, de la cinchonine et de la cinchonidine. *Bull. Acad. Méd.*, t. III, p. 57 (1880).

130. — La quinine et lacinchonine. *C. R. de la Soc. de Biol Biol.* 1883, p. 676 (4 novembre).

131. — Étude expérimentale de l'action physiologique de la quinine, principalement considérée dans son influence sur le fonctionnement du cœur. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1882, p. 760-764 (9 décembre).

132. — Action physiologique de la quinine. *C. R. de la Soc. Biol.* 1883, p. 11 (6 janvier) ; p. 69 (27 janvier).

133. — La quinidine. Son action physiologique comparée à celle de la cinchonine, de la cinchonidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1883, p. 475.

134. Laborde et Dupuis. — Action physiologique comparée de la quinine, de la cinchonine et de la cinchonidine. *Gaz. méd. de Paris*, t. XXIII, p. 285.

135. — Étude expérimentale sur l'action physiologique de la quinine, *Trib. médic.*, 1877, t. IX, p. 581 ; p. 606, 1878, t. X, p. 16, p. 41, p. 74. p. 98, p. 113, p. 147, p. 172, p. 208.

136. Langlois. — Étude de la toxicité des isomères de la cinchonine dans la série animale. *Arch. de Physiol.*, 1893, p. 377.

137. Lauder Brunton. — *Handbuch die allgemeine Pharmac. und Therapie*, 1883, p. 347,

138. Lewitzki. — Uber der Einfluss des schwefelsaure Chinin auf die temperatur und Blutcirculation (De l'influence du sulfate de quinine sur la température et la

circulation sanguine) *Virchow's archiv für pathologische anatomie*, 1869, t. 47, p. 352-367.

139. — Même titre, *Centralblatt für. d. medizin Wischenschaften*, 1869, t. VII, p. 196 et p. 209.

140. F. Lacruz. — Quelques considérations sur le sulfate de quinine. *Th. Paris*, 1868.

Lefévre de Arric. — *Bull. soc. roy. d. sc. med. nat.*, Bruxelles, 1912, n° 6.

141. L. Moulinier. — Influence des sels de quinine sur la contraction cardiaque. *Journal de Physiol. et Path. gén.*, 1900, t. X, p. 617.

142. Manquat. — *Tr. élém. de Thérapeutique*, 7e éd., 1917 1re partie, p. 196-232.

143. Magendie. — *Journal de Pharmacie*, t. VII, p. 138 (1821).

144. Melier. — Expériences et observations sur les propriétés toxiques du sulfate de quinine. *Bull. et Mém. Acad. Méd.*, t. X, p. 722, 1843.

146. Monneret. — Mémoire sur le sulfate de quinine à haute dose. *Bull. de l'Acad. de Méd.* Séance du 27 juin 1843.

147. Meihuizen. — Uber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit. des Rückenmarks. (Sur l'influence de certaines substances sur l'excitabilité réflexe de la moelle épinière). *Pflüger's Archiv. für die gesamte Physiologie*, 1873, p. 206-223.

148. Manson (O. F.). — A Treatise on the physiological and therapeutical action of the sulphate of quinine. 8° Philadelphia, 1882.

149. Nothnagel et Rossach. — *Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique*, Trad. franç. de J. Alquier, Baillere, 1889, p. 635.

150. Pantelejew. — Das salzsaure Chinin und das schwefelsaure Atropin (Le chlorhydrate de quinine et le sulfate d'atropine). *Centralblatt f. der mediz. Wissensch.*, 1880, p. 519-532.

151. Pouchet (G.). — Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale. 3e série, p. 131 à 205.

152. Pereira. — Recherches cliniques sur l'emploi du sulfate

de quinine à haute dose dans la fièvre typhoïde. *Th. Paris*, 1842. p. 20.

153. Rilliet et Barthez. — Sur le traitement de la fièvre typhoïde des enfants par le sulfate de quinine. *Archives gén. de méd.*, t. XI, p. 187-210 (juin 1841).

154. Rabuteau. — *La thérapeutique contemporaine*, 1875, p. 657.

155. Seegall. — Die Wirkungen des alkaloïds Chinin. Les actions de l'alcaloïde quinine, *8° Berlin, 1869.*

156. Stienon (L.). — Pharmacologie expérimentale. Action physiologique de la quinine sur la circulation du sang. *8° Bruxelles, 1876.*

157. Soulier. — Contrib. à l'étude expérimentale de l'action physiologique du sulfate de quinine. Action sur la circulation ; pouvoir toxique, effets convulsivants. *Th. Paris*, 1883.

158. Stokvis. — *Leçons de pharmacologie.* Paris, 1905, t. III, p. 41.

159. Simon (J.). — Étude comparative de l'action physiologique des 4 principaux alcaloïdes du quinquina : quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine. *Th. Paris, 1883.*

160. Santesson (C. B.). — Uber die Wirkungen einiger China-alkaloïd auf das isolierte Froschherz und auf die Blutdruck des Kaninchens (Des actions comparées de quelques alcaloïdes du quinquina sur le cœur isolé de la grenouille et sur la circulation du lapin). *Archiv. für experiment. Pathol. u. Pharm.*, 1893, t. 32, p. 321.

161. — Uber die Einfluss einiger China-alkaloïd auf die Leistungsfahigheit der Kaltblütermuskeln. *Archiv. für exper. Path.*, 1892, t. XXX, p. 411.

162. Secher (K.). — Die Wirkung des Chinin auf die quergestreifte Muskulatur der frosches (L'action de la quinine sur les muscles striés de la grenouille). *Archiv. für expérim. Path. u. Pharm.*, 1915, t. LXXVIII, p. 448-454.

163. Schtschepotjew (N.). — Selbständige Contraction der Herzspitze, Veränderungen der Muskeln und der weissen

Blutkörperchen unter dem Einfluss von Chinin. (Contractions autonomes de la pointe du cœur ; modifications des muscles et des globules blancs sanguins sous l'influence de la quinine) *Pflüger's archiv. für die ges. Physiol.*, 1879, t. XIX, fasc. 1, p. 53-66.

— Studien über die Wirhung des chinin bei gesunden. Menschen. *Archiv. für Path. Anat. u. Physiol.*, t. IX, Cahier 1, p. 21.

164. Schulz. (H.) — *Revue des Sciences Médicales*, 1888, t. XXXII, p. 82.

165. Schmiedberg. — Éléments de pharmacodynamie. Trad. franç. de Wouters, 1893, p. 116.

166. Von Schroff (C.), junior. — Beitrag zür Kenntniss der Chininwirkung (Contribution à l'étude de l'action de la quinine). *Mediz. Jahrbücher*, 1875, p. 176-178.

167. Schlokow. — Einige Wirkungen des Schwefelsauren Chinin (quelques actions du sulfate de quinine). *Studien zur Physiologie der Institut zu Breslau*, 1861, p. 163-176.

168. Sedgwick. — The influence of quinin upon the reflex. excitability of the spinal. cord. *Journal of Physiol.*, 1880-1882, p. 22, p. 136.

169. See (G). et Bochefontaine. — Action physiologique du sulfate de quinine sur l'appareil circulatoire chez l'homme et chez les animaux C. R. *Acad. des Sciences*, 1883, t. LXXXXVI, p. 266-268.

170. — *Gaz. Méd. de Paris*, 1883, 6e série, t. V, p. 52.

171. Silvy. — *Journal analytique de médecine*, août 1828.

172. Starkenstein. — Uber experimentell erzeugten pulsus alternans. *Zeitsch. f. exper. Pathol. u. therap.* IV, p. 681.

173. Testory. — Contrib. à l'étude de l'action physiologique du sulfate de quinine. *Th. Paris*, 1881.

174. K -.B Wild. — Action de la quinine sur les tissus contractiles. *Brit. med. Journal*, sept. 1888, p. 500.

175. Tiffeneau et Boyer. — Sur l'action physiologique de la pelletierine : analogie avec la nicotine. *C. R. Soc. biol.*, séance du 1er avril 1922, p. .

2° *Emploi de la quinine en thérapeutique cardiaque.*

177. Beletti. — Boll. delle Science mediche, t. XIII (1832). Cité in Pezzi et Clerc. *La Médecine*, mars 1921.

178. Clerc (A.) et Pezzi (C.). — Action cardiaque de la quinine. *Presse méd.*, 26 mai 1920.

179. La quinine et son emploi thérapeutique dans les maladies du cœur. *La Médecine*, mars 1921.

180. Cotard. — Indications thérapeutiques des sels de quinine tirées de leurs propriétés vaso-motrices. *Th. Paris*, 1898.

181. Gino Meldolesi. — *Policlinico. Sez. prat.*, XXVIII, 10, 1921.

182. Hayem (G.). — *Leçons de thérapeutique, 3e série. Les médications*, p. 423 (1891).

183. Huchard. — *Consultations médicales cliniques et thérapeutiques*, 4e édit., 1906, p. 235, 252.

184. — *Consultations médicales. Thérapeutique clinique*, Baillière 1909, p. 514-524.

185. Hecht (A.) et Zweig (W.). — Uber einen Fall von ventrikulären Extrasystolen mit paroxysmalen Anfällen von Kammerautomatie und deren therapeutische Beeinflüssung. *Wiener Kl. Woch.*, 1917, n° 6, p. 167.

186. Hecht (A.). — Zwei Fälle von Vorhofflimmern mit intravenosen Chininjektionen behandelt (Deux cas de fibrillation auriculaire traités par injection intra-veineuse de quinine). *Wiener Kl. Wochenschrift*, 1917, n° 6, p. 171.

187. — Action de la quinine sur les troubles de l'excitabilité et de la conductibilité cardiaque. *Wiener Kl. Wochensch.*, 1920, n° 23.

188. Singer (R.) et Winterberg (H.). — Chinin als Gefässmittet (La quinine comme médicament vasculaire). *Wiener arch. f. Kl. medizin*, III, 1er février 1922.

189. Schrumpf. — Action de la quinine dans la fibrillation et

dans la tachycardie auriculaire. *Presse Méd.*, 31 juillet 1921.

190. Wenckebach. — Die unregelemässige Herztätigkeit und seine klinische Bedeutung (Le fonctionnement irrégulier du cœur et sa signification clinique). Berlin, 1914, p. 125.

191. — Uber Chinin als Herzmittel (De la quinine comme médicament cardiaque). *Berliner Kl. Wochensch.*, 3 juin 1918, n° 22, p. 151.

IV

Quinidine

1° *Action pharmacodynamique sur le cœur et la circulation.*

172. Arillaga (F), Guglielmetti (J) et Waldorp (C). — Action de la quinidine sur le cœur. *Réunion biologique de Buenos-Ayres.* Séance du 21 juillet 1921. Analysé *in C. R. Soc. Biol.*, 1921, n° 21, p. 683.

193. — El sulfato de quinidina en el tratamientio de las arythmias. *Prensa Médica Argentina*, 30 décembre 1921.

194. Arillaga, Waldorp et Guglielmetti. — Accion expérimental comparativa entre el sulfate de quinina y su estéreo-isomero el sulfato de quinidina sobre la fibrillacion auricular. *C. R. Soc. de Biol.*, 1921.

195. F. Boden et Neukirch. — Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Chinidinwirkung auf dem Herzen. (Remarques cliniques et expérimentales au sujet de l'action de la quinidine sur le cœur). *Deutsches Archiv. für Kliniche Medizin.* T. 136, Cahier, 3-4, p. 181 (1921).

196. Cohn (A. F.) et Lévy (D. C.). — Experimental studies of the pharmacology of quinidine. (Etudes expérimentale sur la pharmacologie de la quinidine). *Congrès de l'Assoc. of american physicians* de mai 1921. *Analyse*

in Journ. of american medic. associat., 4 juin 1921. p. 1605.

197. Hoffmann (F. M.) — Uber Vorhofflimmern und seine. Beseitigung bei Chinidin. (Sur la fibrillation auriculaire et sa suppression par la quinidine). *Zeitschrifft für Biologie*, 1920, t. 71. Cahier n° 1 p. 47.

198. Lewis (T), Drury (A.-N.), Iliescu et Wedd (A.M.). — The manner in which quinidin sulfate acts in auricular fibrillation (Sur la façon dont agit le sulfate de quinidine de la fibrillation auriculaire). *Brit. med. Journal*, 1er oct. 1921, p. 513.

199. — Observations relatives to the action of quinidine upon the dog's heart, with special reference to its action on clinical fibrillation of the auricules. (Observations relatives à l'action de la quinidine sur le cœur du chien, avec données spéciales au sujet de son action sur la fibrillation auriculaire clinique), *Heart.*, IX, n° 1, p. 56 (1921).

200. Laborde. — La quinidine. Son action physiologique comparée avec celle de la quinine d'un côté, de la cinchonine et de la cinchonidine de l'autre *C. R. Soc. Biol.* 1883, p. 475. 27 juillet.

201. Schott (E.). — Uber Frage der Chinidintherapie (Sur la question de la thérapeutique quinidinique) *Deutsches archiv für Kl. Medizin*, t. 134. Cahier 3-4 (1920).

202. Schæuffle et Bouquet. — Recherches et observations pour servir à l'histoire de la quinidine. 8° Paris 1852. (1).

1. *Addendum.* — 1° Jackson, Friedländer et Lawrence. Expérimental investigation upon the pharmacological action of quinidine sulphate. *The Journal of laboratory and clinical Medicine.* Saint-Louis (États-Unis). Vol. VII, n° 6 (mars 1922) ; 2° Lewis, Duny, Iliescu et Wedd. Observations upon the action of certain drugo upon fibrillation of the auricles, *Heart*, IX, n°s 2-3 (1922).

2° *Emploi de la quinidine en thérapeutique cardiaque.*

203. Arrillaga et Waldorp. — Accion de la quinidina sobre la fibrillaccion auricular. *Revist. assoc. med. sociedad de Biologia*, n° 199, 1921 et *C. R. Soc. Biol. de Paris*, 1921.

204. Benjamin et Von Kappf. — Behanllung der unregelmässigeHerztatigheit durch Chinidin.(Traitement du fonctionnement irrégulier du cœur par la quinidine). *Deutsche med. Wochensch*, t. XLVII, n° 1, 16 janvier 1921.

205. Von Bergmann. — Zur Chinidintherapie des Herzens.(Sur la thérapeutique quinidinique du cœur). *Münch. Med. Wochensch.*, 27 juin 1919.

206. Bock. — Die Behandlung der Vorhofflimmern mit Chinidin. (Le traitement de la fibrillation auriculaire par la quinidine). *Mediz Klinik.*, 28 août 1921.

207. Boden (P.) et Neukirch (E.). — Ouvr. cité.

208. Chéinisse (L.). — La quinidine dans l'arythmie complète du cœur. *Mouvement thérapeutique de la Presse med.*, 1921, n° 43, 28 mai.

209. Chéinisse (L.). — L'action cardiaque de la quinidine. *Mouvement thérapeutique de la Presse med.*, 1921, n° 75, 17 septembre.

210. — Mouvement thérapeutique de la *Presse med.*, 1922, n° 12 (11 février).

211. Clerc (A.) et Pezzi (C.). — Action de la quinidine dans la fibrillation auriculaire. *Paris médical*, 3 déc. 1921, p. 440.

212. Clerc (A.) et Deschamps (P. N.). — Le traitement de l'arythmie perpétuelle par la quinidine. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp, de Paris*, 1922, n° 9, p. 453-459, Séance du 3 mars 1922.

213. Drury (N.) et Iliescu (C.-C.). — The restoration of the normal cardiac mechanism in cases of auricular fibril-

lation by means of quinidin sulphate. (Le rétablissement du mécanisme cardiaque normal dans des cas de fibrillation auriculaire par l'emploi du sulfate de quinidine). *British med. journal*, 1er octobre 1921, p. 511.

214. Eyster (J.-A.-E.) et Wahr (G.-E.). — Observations on the use of quinidine in auricular fibrillation. (Observations sur l'usage de la quinidine dans la fibrillation auriculaire). *Archiv of internul medicine*, 1922, XXIV, n° 1.

215. Ellis (A.-L.M.), Clark et Kennedy (A.-E.). — Arrest of auricular fibrillation by the use of quinidine. *The Lancet*, 1921, II, p. 894, 29 octobre 1921.

216. Frey (W.). — Uber Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. (Sur la fibrillation auriculaire chez l'homme et sa suppression par la quinidine). *Berl. kl. Wochensch.*, 6 et 13 mai 1918, p. 417 et p. 450.

217. Frey (W.). — Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absolutier Herzunregelmässigkeit. (Nouveaux résultats avec la quinidine dans l'arythmie complète du cœur). *Berl. in. kl. Wochensch.*, 9 septembre 1918, n° 36, p. 849.

218. Frey (W.). — Chinidin zür Bekampfung der absoluten Herzunregelmässigkeit (Vorhofflimmern). La quinidine employée pour combattre l'arythmie complète du cœur (fibrillation auriculaire). *Deutsches archiv. für kl. medizin.*, 1921, t. 136, n° 1 et 2.

219. Frey (W.). — Zur Frage der Chinidintherapie bei Fallen mit Vorhofflimmern (sur la question de la thérapeutique quinidinique dans les cas de fibrillation auriculaire). *Therapeutische Halbmonatshefte*, 1er sept. 1921, p. 534.

220. Frankel. — *Die Arzneimittel synthèse*, 4e éd., 1919.

221. Freudenberger. — Uber das Conchinin und seine therapeutische Verwendung (de la quinidine et son emploi thérapeutique). *Deutsches archiv. f. Kl. med.*, 1880, t. XXVI, p. 577-606.

222. Grœdel (F.-M.). — Ungünstige Chinidinwirkung bei vollkommenem Herzblock ? (Effet défavorable de la quinidine dans le blocage complet du cœur ?) *Therapie der Gegenwart*, mai 1921.

223. Haas (H.). — Uber die Chinidintherapie der unregelmassige Herztätigkeit (sur la thérapeutique quinidinique du fonctionnement irrégulier du cœur). *Berliner Kl. Wochensch.*, n° 21, p. 540, 23 mai 1921.

224. Hewlett (A.-W.) et Sweeney (J.-P.). — The quinidin treatment of auricular fibrillation (le traitement de la fibrillation auriculaire par la quinidine). *Journal of the american med. Assoc.*, 3 déc. 1921, p. 1793.

225. Hamburger (W.-W.). — Effects of the administration of quinidin sulphate in auricular fibrillation (effets de l'administration de sulfate de quinidine dans la fibrillation auriculaire) *Chicago Soc. of internal medicine*, 24 oct. 1921. Analyse *in Journal of amer. med. Assoc.*, 3 déc. 1921.

226. Jenny (E.). — Chinidin als Herzmittel (la quinidine comme médicament cardiaque). *Schweiz. med. Wochench.*, 24 mars 1921, t. LI, p. 272.

227. *Journal of the amer. med. Assoc. Editorial du numéro du 3 décembre 1921*, p. 1822. Quinidin in heart diseases (la quinidine dans les maladies du cœur).

228. Klewitz (F.). — Uber chinidin bei Vorhofflimmern (de la quinidine dans la fibrillation auriculaire). *Deutsche med. Wochensch.*, 1er janvier 1920.

229. Levy (R.-C.). — Restoration of the normal cardiac mechanism in auricular fibrillation by quinidin (rétablissement du mécanisme cardiaque normal dans la fibrillation auriculaire au moyen de la quinidine). *Journal of amer. med. Assoc.*, 7 mai 1921.

230. Lian (C.) et Robin (V.). — Traitement de l'arythmie complète par le sulfate de quinidine. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 13 janvier 1922, p. 23.

231. Leschke (E.) et Ohm (R.). — Die Beurteilung therapeutis-

cher Erfolge bei Vorhofflimmern mit Herzinsuffisienz auf Grund der Ohm'schen Venenpulskurve (appréciation de résultats thérapeutiques dans la fibrillation auriculaire avec insuffisance cardiaque en se basant sur la courbe de pouls veineux de Ohm). *Münchener med. Wochenschrift*, t. LXVIII, p. 65, 21 janvier 1921.

232. Mackenzie (J.). — Quinidin in auricular fibrillation (la quinidine dans la fibrillation auriculaire). *Brit. med. Journal*, 8 oct. 1921, p. 376.

233. — Cf. *J. orr.* Embolism in auricular flutter (embolie de la tachysystolie auriculaire. Même journal, même numéro.

234. De Meyer. — Arythmie complète du cœur et sa disparition sous l'influence du sulfate de quinidine. *Ann. et Bull. de la Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles.* Séance du 8 janvier 1921, p. 24.

235. Oppenheimer (R.-S.) et Mann (H.). — Clinical experiences with quinidin in auricular fibrillation (Expériences cliniques avec la quinidine dans la fibrillation auriculaire). *Journal of the amer. Méd. Assoc.*, 3 décembre 1921, p. 1800.

236. Shappington (S.-W.). — Quinidin treatment of auricular fibrillation (Le traitement quinidinique de la fibrillation auriculaire). *Journal of the amer. Med. Assoc.*, 7 janvier 1922, p. 59.

237. Tielburg (Van). — Nederl. Tidjschrift. f. Genceskunde, 2 septembre 1921.

238. Vetlesen (H.-J.). — La quinidine dans l'irrégularité cardiaque. *Norsk Magazin for Laegevidenskaben*, novembre 1920, p. 1057. Analyse *in The Med. Review*, janvier 1921, vol. XXIV, n° 1, p. 17.

239. Wisser. — *Dissert. inaug.*, Cologne, 1920. Beitrag zür chinidintherapie bei Vorhof flermmen (Contribution à l'étude de la thérapeutique quinidinique de la fibrillation auriculaire).

240 Wiechmann (E.). — Uber die Ausscheidung der Chinidins im Harn (Sur l'élimination de la quinidine dans les

urines). *Zeitschrift für die exper. gesamte Medizin*, 1919, t. VII, n° 3.

241. White (P. D.), Marwin (H.-M.) et Barwell (C.-S.). — Action of quinidin sulfate in heart diseases to abolish circus movement of auricular flutter and fibrillation (Action du sulfate de quinidine dans les maladies du cœur pour supprimer le mouvement circulaire de la tachysystolie et de la fibrillation auriculaires). *Med. and Surgeon Journal*, 1er décembre 1921.

242. Wolferth (C.-C.). — Observations on the traitment of auricular fibrillation by quinidin sulfate (Observations sur le traitement de la fibrillation auriculaire par le sulfate de quinidine). *Amer. Journal of the Med. Sciences*, décembre 1921, p. 812-828.

243. Wybauw (R.). — Traitement de l'arythmie complète par la quinidine. *Ann. et Bull. de la Soc. Roy. des Sciences nat. et méd. de Bruxelles*. Séance du 8 janvier 1921.

244. Wybauw (R.), Dumont (A.) et Goos (R.). — Arythmie complète du cœur (arythmie perpétuelle) et sa disparition sous l'influence du sulfate de quinidine. *La policlinique*, 24e année, n° 3, p. 33, 1er mars 1921.

245. Wybauw (R.). — A propos de l'emploi de la quinidine en thérapeutique cardiaque. *Le Scalpel*, n° 25, 14 janvier 1922.

246. Wybauw (R.). — Quelques observations relatives à l'action du sulfate de quinidine dans la fibrillation auriculaire. *Archives des maladies du cœur*, avril 1922, n° 4, p. 206.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction. 11

Historique 13

Chapitre I. — Conceptions classiques de l'action cardiaque de la quinine 27

Chapitre II. — Conception actuelle de l'action cardiaque de la quinine 54

Chapitre III. — Conceptions anciennes concernant l'action vasculaire de la quinine 105

Chapitre IV. — Conception actuelle touchant l'action vasculaire de la quinine 117

Chapitre V. — Exposé des travaux expérimentaux antérieurs au sujet de la quinidine 123

Chapitre VI. — Expériences personnelles au sujet de la quinidine 127

Chapitre VII. — Analyse de l'action de la quinidine sur la contraction cardiaque 186

Chapitre VIII. — Analyse de l'action de la quinidine sur la fibrillation auriculaire 215

Chapitre IX. — Les antagonismes cardiaques de la quinidine 222

Action vasculaire de la quinidine. 225

Comparaison de la quinine et de la quinidine . 231

Emploi de la quinine dans la thérapeutique des arythmies 244

Chapitre X. — Observations personnelles concernant l'emploi de la quinidine dans les arythmies. . . . 263

Chapitre XI. — Étude critique de l'emploi de la quinidine dans les arythmies 321

Conclusions 367

Bibliographie 383

IMPRIMÉRIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE A. MALOINE ET FILS

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE